

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. H e n n i n g

Die Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus

unter besonderer Berücksichtigung der Erfahrungen
mit Chlorbenzolsulfonylpropylharnstoff (Chlorpropamid).

Vorgelegt von
Anna F l ü g e l
aus Martin

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. H e n n i n g

Die Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus

unter besonderer Berücksichtigung der Erfahrungen
mit Chlorbenzolsulfonylpropylharnstoff (Chlorpropamid).

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Anna F l ü g e l
aus Martin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. G. H e g e m a n n
Referent: Prof. Dr. N. H e n n i n g

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1962

Inhalt:

	Seite
I. Vorbemerkungen	
A. Historisches.....	1
B. Sulfonamidderivate.....	1
C. Biguanide.....	2
II. Chlorpropamid	
A. Chemie und Pharmakologie.....	4
B. Klinische Ergebnisse.....	5
C. Diskussion.....	9
1. Wirkungsweise.....	9
2. Indikation und Kontraindikation.....	11
3. Einstellungsmodus und Dosierung.....	15
4. Wirksamkeit.....	19
a. Lebensalter.....	25
b. Geschlecht.....	26
c. Körpergewicht.....	27
d. Dauer der Erkrankung.....	27
e. Früherer Insulinbedarf.....	28
f. Frühere Behandlung mit anderen Mitteln.....	30
5. Nebenwirkungen und Verträglichkeit.....	33
a. Haut.....	35
b. Magen-Darm.....	36
c. Leber.....	38
d. Alkoholunverträglichkeit.....	44
e. Hypoglykämische Reaktionen.....	46
f. Hämatopoetisches System.....	47
g. Niere.....	48
h. Sonstige Nebenwirkungen.....	48
III. BH 104	
A. Chemie und Pharmakologie.....	51
B. Klinische Ergebnisse.....	51
C. Diskussion.....	55
IV. Vergleichende Beurteilung der peroralen Anti- diabetika.....	57
V. Zusammenfassung.....	60
Abbildungen.....	62
Literatur.....	64

I. Vorbemerkungen

A. Historisches

Durch die Einführung des 1921 von Banting und Best dargestellten Insulins in die Diabetestherapie wurde eine wirksame Bekämpfung dieses häufigen und problematischen Leidens möglich. Sie bedeutete einen epochalen Fortschritt der Medizin. Bald schon tauchten durch sie aber neue Probleme auf, die nach neuen antidiabetisch wirkenden Stoffen suchen ließen.

Daß die Substitutionsbehandlung mit Insulin nur in Form regelmäßiger Injektionen durchgeführt werden kann, schafft in der Praxis begründete Unzufriedenheit, die durch die Entwicklung von Depotpräparaten grundsätzlich nicht beseitigt werden konnte. Ein weiterer Grund zur Suche nach neuen Substanzen ist die Erkenntnis, daß der pankreatogene Insulinmangel nur eine besondere Art der diabetischen Stoffwechselentgleisung darstellt, dem andere Erkrankungen gegenüberstehen, die auch zu Hyperglykämie und Glykosurie führen, aetiologisch und pathogenetisch andere Voraussetzungen haben und infolgedessen andere therapeutische Maßnahmen fordern.

B. Sulfonamidderivate

Die wichtigste Gruppe blutzuckersenkender Stoffe, die Eingang in die Diabetesbehandlung gefunden hat, ist die der Sulfonamide und ihrer Abkömmlinge. Die erste in der Literatur auffindbare Mitteilung über blutzuckersenkende Wirkung eines Sulfonamids ist die von Ruiz, Silva und Libenson aus dem Jahre 1930. Am Menschen wurde ein solcher Effekt erstmals von Savagnone 1941 beobachtet und 1942 von Janbon und Mitarb. mit dem 2-(p-Aminobenzol-sulfonamido)-5-isopropylthiodiazol (IPTD). Die systematische Erforschung der antidiabetischen Wirkung des IPTD und damit die Pionierarbeit

auf dem Gebiete der oralen Diabetestherapie ist mit dem Namen Loubatières und seiner Mitarbeiter aus Montpellier verbunden. Die Thiodiazole, mit denen die theoretischen Grundlagen erarbeitet wurden, sind in ihrer klinischen Bedeutung von den Sulfonylharnstoffen übertroffen worden, deren hypoglykämisierende Wirkung zuerst am N₁-Sulfanilyl-N₂-isopropylcarbamid (Loranil) gefunden wurde. Dieses Präparat fand zwar keine klinische Anwendung, führte aber zur chemischen Weiterentwicklung, an deren Ende das BZ 55 (Carbutamid, Nadisan-Boehringer, Invenol-Hoechst) stand. Mit dem BZ 55 wurde die erste systematische Behandlung größeren Stills durchgeführt, deren Ergebnisse 1955 von Franke und Fuchs mitgeteilt wurden. Fast gleichzeitig berichteten Stötter und Creutzfeld über ein anderes neues Präparat, über den Sulfonylharnstoff D 860 (Tolbutamid, Artosin-Boehringer, Rastinon-Hoechst), das chemisch nicht mehr in die Gruppe der Sulfonamide gehört.

BZ 55 und D 860 haben sich gleichermaßen in der Klinik bewährt. Ihre Überlegenheit gegenüber dem IPTD ist von Loubatières im Tierversuch und von Creutzfeld am Menschen (D 860) nachgewiesen worden.

In die Gruppe der Sulfonylharnstoffderivate gehören auch die Präparate K 386 (Diaboral), P 607 (Chlorpropamid, Diabinese) und Metahexamide.

C. Biguanide

Die Guanidine sind bereits in der Vorinsulinaera als antidiabetische Mittel verwendet worden. Über Hypoglykämie bei Guanidinintoxikation berichtete 1918 Watanabe. Frank und Mitarbeiter (1926) prüften die blutzuckersenkende Aktivität weiterer Homologe des Guanidins auf den normalen und diabetischen Organismus und fanden gute therapeutische Erfolge mit dem Duodekamethylenbiguanid (Synthalin B). Alle in jener Zeit untersuchten Biguanide eigneten sich jedoch nur für leichte Diabetesfälle und hatten in höheren Dosen

eine relativ hohe Toxizität. Sie konnten sich deshalb auf die Dauer nicht behaupten.

Die Biguanide waren während des vergangenen Jahrzehnts besonders in den USA Gegenstand der klinischen und experimentellen Forschung. Im älteren Schrifttum findet man bereits Mitteilungen über die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide beim Tier (Hesse und Taubmann 1929, Slotta und Tschesche 1929). 1956 beginnt die Biguanidtherapie mit dem Phenylaethylbiguanid (Ungar u. Mitarb. 1957, Pomeranze et al. 1957, Krall et al. 1957, Williams et al. 1958) klinische Bedeutung zu erhalten. Neben diesem als DBI bekannten Präparat sind in den USA noch andere Medikamente entwickelt worden, denen gemeinsam der Biguanidrest ist (z.B. DBB, DBTU, DBV usw.).

Die zahlreichen chemischen, pflanzlichen und tierischen Stoffe, die in der Lage sind, den Blutzucker zu senken, können hier keine Erwähnung finden. Sie kommen für die Anwendung als Antidiabetica nicht in Betracht.

Sulfonylharnstoffderivate und Biguanide nehmen heute in Klinik und Forschung als perorale Antidiabetica die Vorrangstellung ein.

Das Ziel weiterer Forschungen muß es sein, neue Substanzen zu finden, die die Indikation erweitern und vor allem eine Therapie des jugendlichen Diabetes mellitus ermöglichen.

II. Chlorpropamid (Diabinese)

A. Chemie und Pharmakologie

Chlorpropamid, das unter dem Namen "Diabinese" von Pfizer, New York, hergestellt wird, gehört chemisch in die Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Es ist 1-p-Chlorbenzolsulfonyl-3-n-propylharnstoff. Die Strukturformel zeigt starke Ähnlichkeit mit denen von Carbutamid und Tolbutamid. Das Charakteristische des Chlorpropamids ist das in Para-Stellung befindliche Chlormolekül.



Im Tierversuch hatte die Verbindung einen starken blutzuckersenkenden Effekt mit langdauernder Wirksamkeit (McLamore et al., Salgado et al., Root). Nach Root war die Wirkung bei Ratten und Hunden stärker als die des Tolbutamids (D 860) sowohl im Hinblick auf den Grad der Blutzuckersenkung als auch auf die Wirkungsdauer. Verglichen mit D 860 war der Wirkungseintritt langsamer.

Durch kontinuierliche Verabreichung unterschwelliger Dosen wurde die Substanz auf eine etwaige kumulierende Wirkung hin untersucht. Eine solche konnte im Tierversuch nicht festgestellt werden.

Bemerkenswert war auch der Nachweis, daß unter Chlorpropamid eine Stabilisierung des Blutzuckers auf einen ziemlich konstanten Spiegel erfolgt, indem nach Zuckergaben oder nach plötzlicher Erhöhung der Chlorpropamiddosis keine größeren Schwankungen des Blutzuckers auftraten. Diese Einregulierung des Blutzuckers auf eine relativ konstante Höhe und die Stabilität gegen störende Einflüsse konnte auf eine entsprechend konstante Chlorpropamidkonzentration im Serum zurückgeführt werden. Nach Absetzen der Chlorpropamidzufuhr kam es beim nichtdiabetischen Versuchstier zu einem langsamen Absinken des Serumspiegels unter allmählichem Anstieg des Blutzuckers auf normale Werte. Die akute Toxizität von

Chlorpropamid entsprach im Tierversuch derjenigen von Tolbutamid. Die im Hinblick auf etwaige chronische Toxizität durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß Hunde und Ratten über Monate das Vielfache der für den Menschen therapeutischen Dosis ohne histopathologische Organveränderungen tolerierten.

Bei Ratten wurde eine Verlangsamung des Wachstums bei langdauernder Zufuhr der Substanz beobachtet.

B. Klinische Ergebnisse

a) Gesamtheit der Fälle

Wir haben 103 Diabetiker mit Diabinese behandelt. 67 Patienten (65 %) konnten erfolgreich eingestellt werden, bei 36 Patienten (35 %) mußte das Mittel abgesetzt und auf Depot-Insulin umgestellt werden.

Von den Kranken waren 37 (36 %) männlichen und 66 (64 %) weiblichen Geschlechts.

33 Kranke waren zwischen 61 und 70 Jahre alt, 31 zwischen 51 und 60, 15 zwischen 71 und 80, 8 zwischen 31 und 40 und je 2 zwischen 11 und 20 und zwischen 21 und 30 Jahre alt.

In 59 Fällen bestand Übergewicht, in 36 Normgewicht und in 8 Untergewicht. Die Ermittlung einer Gewichtsnorm erfolgte nach dem BROCA'schen Index (Sollgewicht = Körperlänge in cm minus 100).

Bei 55 Patienten handelte es sich um frische Fälle von Diabetes mellitus, die nicht antidiabetisch vorbehandelt waren. Bei 24 Fällen bestand der Diabetes seit 1 bis 5 Jahren, bei 11 seit 5 bis 10 Jahren und bei 13 seit mehr als 10 Jahren.

Von den Patienten mit bekanntem Diabetes waren insgesamt 27 mit Insulin vorbehandelt, 10 mit Diät und 18 mit oralen Antidiabetica, davon 9 mit BZ 55 und 9 mit D 860. 3 Patienten hatten Insulin mit BZ 55 und 5 Insulin mit

D 860 kombiniert bekommen. 3 Kranke waren unbehandelt, obwohl die Krankheit seit längerer Zeit bekannt war.

Von den 27 mit Insulin behandelten Patienten hatten 14 Insulin mehr als 5 Jahre, 12 zwischen einem und 5 und ein Patient weniger als 1 Jahr lang erhalten. Die niedrigste Insulintagesdosis betrug 12 E, die höchste 60 Einheiten. In allen Fällen wurde Depot-Insulin-Hoechst gegeben.

Wir verabreichten in 39 Fällen (37,8 %) sofort Chlorpropamid ohne Vorbehandlung. 10 Fälle (0,98 %) erhielten vorher ein anderes perorales Antidiabeticum; davon fünfmal BZ 55 und fünfmal D 860. Es handelte sich jeweils um Fälle, die auf das entsprechende Präparat eingestellt waren. Die Kranken erhielten alle eine Standard-Zuckerdiät, bestehend aus 120-150 g Kohlehydrate, 50-60 g Fett und 70-100 g Eiweiß pro die.

Als Anfangsdosis wurden in 49 Fällen 4 Tabletten, in 24 Fällen 5 Tabletten, in 18 Fällen 3 Tabletten, in 5 Fällen 2 Tabletten, in 6 Fällen 1 Tablette und in einem Fall 6 Tabletten gegeben. Eine Tablette enthielt 250 mg Chlorpropamid. Die Erhaltungsdosis pro Tag betrug bei den 67 erfolgreich eingestellten Patienten in 50 Fällen 1 Tablette = 250 mg (74,6 %), in 8 Fällen 2 Tabletten = 500 mg (11,9 %), in 5 Fällen 1/2 Tablette = 125 mg (7,4 %), in 1 Fall 3 Tabletten = 750 mg (1,49 %) und in 2 Fällen 1000 mg (2,9 %).

Von den 36 Versagern waren zwei einen Tag lang, zwei 2 Tage lang, zwei 3 Tage, einer 4 Tage, neun 5 Tage, zwei 6 Tage, vier 7 Tage, zwei 8 Tage, fünf 9 Tage, je einer 11, 13, 14 und 15 Tage und drei mehr als 40 Tage lang mit Diabinese behandelt worden bevor das Präparat abgesetzt wurde.

Die Stoffwechsellage vor der Behandlung mit Chlorpropamid war bei den 103 Patienten wie folgt: 13 hatten eine tägliche Zuckerausscheidung im Urin von mehr als 50 g, 23 von 20-50 g, 22 von 10-20 g, 27 von weniger als 10 g und 18 Patienten schieden gar keinen Zucker aus.

In 49 Fällen (47,5 %) zeigte sich eine eindeutige Verminderung bzw. Verschwinden der Zuckerausscheidung nach Behandlungsbeginn oder im Laufe der ersten Tage, in 9 Fällen (8,7 %) war die Zuckerausscheidung unverändert, in 13 Fällen (12,6 %) war sie vermehrt und in 18 Fällen (17,4 %) war die Verminderung oder das Verschwinden des Harnzuckers auf Insulingabe zurückzuführen bzw. wegen kombinierter Behandlung nicht als Diabineseffekt zu werten.

Der Blutzucker (Höchstwerte) betrug vor Behandlungsbeginn in 5 Fällen mehr als 300 mg%, in 42 Fällen zwischen 200 und 300 mg%, in 48 Fällen 150-200 mg% und in 8 Fällen weniger als 150 mg%.

Eine eindeutige Abnahme bzw. Normalisierung unter der Therapie war bei 54 Patienten (52,4 %) zu beobachten, bei 17 Fällen (16,5 %) waren die Werte praktisch unverändert, bei 10 Fällen (9,7 %) waren sie erhöht und in 18 Fällen (17,4 %) war Absinken bzw. Normalisierung möglicherweise als insulinbedingt anzusehen (kombinierte Fälle).

Im Hinblick auf etwaige toxische Nebeneffekte des Präparats wurden Kontrolluntersuchungen von Blutbild, Harnstatus, Serumlabilitätsproben und in einigen Fällen von Serumenzymen, Rest-N und Serumcholesterin durchgeführt.

Die Verträglichkeit wurde außerdem nach subjektiven Angaben der Patienten mitbeurteilt.

In 6 Fällen (5,8 %) waren Nebenwirkungen zu beobachten: Druckempfindungen im Epigastrium 4 mal, Appetitlosigkeit und Übelkeit je 3 mal, Durchfälle einmal und zweimal ein maculo-papulöses Exanthem. In allen diesen Fällen mußte die Diabinesebehandlung abgebrochen werden.

Veränderungen des Harnstatus, die mit der Chlorpropamidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden könnten, wurden in keinem Fall gesehen.

Im Blutbild fiel in 5 Fällen eine Abnahme der Lymphocyten auf, während eine zeitlich mit der Diabinesebehandlung kollidierende nennenswerte Zunahme der Lymphocyten nicht zur Beobachtung kam.

b) Versagerfälle

Von den insgesamt 36 Versagern konnten 30 wegen Verschlechterung der Stoffwechsellage und 6 wegen Nebenwirkungen nicht erfolgreich auf Chlorpropamid eingestellt werden.

18 Patienten waren männlichen und 18 weiblichen Geschlechts. 12 Patienten waren zwischen 61 und 70, 6 zwischen 51 und 60, 6 zwischen 71 und 80, 5 zwischen 41 und 50, 3 zwischen 31 und 40 und je 2 zwischen 11 und 20 und zwischen 21 und 30 Jahre alt.

17 Patienten hatten übernormales Körpergewicht, 17 normales und 2 Untergewicht.

In 12 Fällen handelte es sich um Neuerkrankungen, 8 hatten ihren Diabetes seit 1 bis 5 Jahren, 5 seit 5-10 Jahren und 11 seit mehr als 10 Jahren.

Die Vorbehandlung der Versagerfälle verhielt sich wie folgt: 12 waren bisher unbehandelt, 4 hatten nur Diät, 16 Depot-Insulin (davon 2 Insulin und D 860, einer Insulin und BZ 55), 2 nur BZ 55 und 2 nur D 860 erhalten. Von den 16 früher mit Insulin vorbehandelten Patienten hatten 12 Insulin länger als 5 Jahre und 4 zwischen 1 und 5 Jahre lang bekommen.

Vor Therapiebeginn mit Chlorpropamid bekamen 20 Patienten zunächst Depot-Insulin, 2 D 860 und 14 sofort Diabinese. In 19 Fällen betrug die Anfangsdosis pro Tag 4 Tabletten (1,0 g), in 9 Fällen 5 Tbl. (1,25 g), in 2 Fällen 3 Tbl. (0,75 g), in 4 Fällen 2 Tbl. (0,5 g) und in je einem Fall 1 Tbl. (0,25 g) und 6 Tbl. (1,5 g).

Vor Behandlungsbeginn hatten 12 Patienten eine tägliche Harnzuckerausscheidung von mehr als 50 g, 12 schieden 20-50 g, 3 Patienten 10-20 g, 5 weniger als 10 g aus. 4 Patienten hatten keinen Zucker im Tagesurin.

Der Blutzuckerhöchstwert lag bei 3 Kranken über 300 mg%, bei 15 zwischen 200 und 300 mg%, bei 16 zwischen 150 und 200 mg% und bei 2 unter 150 mg%.

Die vergleichende Betrachtung der Gesamtheit der mit

Chlorpropamid behandelten Patienten und der Versagerfälle ergibt einige auffallende Befunde, die an entsprechender Stelle diskutiert werden sollen.

C. Diskussion

1. Wirkungsweise

Fast alle Autoren, die das Chlorpropamid untersucht haben, vertreten die Ansicht, daß seine Wirkungsweise sich nicht grundsätzlich von den bereits bekannten blutzuckersenkenden Sulfonamid- bzw. Sulfonylharnstoffderivaten unterscheidet.

Einige Hypothesen über den Wirkungsmechanismus stehen im Mittelpunkt der Diskussion und werden von mehr oder weniger starken Argumenten gestützt, ohne daß jedoch ein eindeutiger Beweis bisher geführt werden konnte. Es kann hier natürlich nicht auf die zahlreichen experimentellen Befunde eingegangen werden, die im Zusammenhang mit der Frage nach dem blutzuckersenkenden Effekt der peroralen Antidiabetica erhoben wurden.

Die meisten Befürworter vertreten die Auffassung von einem direkten Angriffspunkt der Sulfonylharnstoffe am Pankreas, wie sie bereits von Loubatière u.v.a. postuliert wurde. Dabei werden im wesentlichen vier Möglichkeiten eines pankreatogenen Wirkungsmechanismus der SH-Derivate diskutiert (de Ritis et al., Tropeano et al.).

- (1) Eine hemmende Wirkung auf die Glukagon-produzierenden Alpha-Zellen des Inselorgans,
- (2) eine stimulierende Wirkung auf die Insulinproduktion in den Beta-Zellen,
- (3) Herabsetzung der Reizschwelle für Insulinfreisetzung auf Schwankungen des Blutzuckerspiegels, d.h. eine stimulierende Wirkung auf die Insulinfreisetzung und
- (4) Neubildung von Beta-Zellen durch Sulfonylharnstoffe.

Von den Argumenten, die zugunsten der pankreatogenen Wirkungsweise angeführt werden, sei hier die "Degranulation der Beta-Zellen" unter SH-Einwirkung (v.Holt u.a.) erwähnt. Über die Aussagekraft dieser Degranulation und der anderen weniger konstant gefundenen B-Zellveränderungen unter Sulfonylharnstoffen sind die Ansichten nicht einheitlich. Im Schrifttum hat sich jedoch die Theorie über die stimulierende Wirkung auf die Insulinproduktion in den Beta-Zellen des Pankreas als allgemein gültig durchgesetzt. Die Ansicht wurde durch die interessanten Befunde von Bänder für D 860 bestätigt.

Daneben sind noch einige der extrapancreatischen Hypothesen zu nennen, d.h. derjenigen, die den Angriffspunkt der SH-Stoffe außerhalb der Bauchspeicheldrüse vermuten, z.B.

- (1) Hemmende Wirkung auf das Insulinasesystem in der Leber (Mirsky),
- (2) Einflußnahme auf Glykogenolyse- und Zuckerverwertungsprozesse im Gewebe über Enzymsysteme.

Auch für diese Hypothesen werden experimentelle Befunde ins Feld geführt (Bestimmung von Aktivitätsänderung der Phosphoglycomutase, der Alanin-Ketoglutartransaminase, Versuche am isolierten Rattenzwerchfell usw.).

Auch das Zusammenwirken von pankreatischen und extrapancreatischen Angriffspunkten wird befürwortet (de Ritis et al.), wobei daran erinnert werden kann, daß auch das Insulin mehrere Angriffspunkte hat.

Forsham und Mitarbeiter teilen eine Beobachtung mit, die gegen die Insulinasetheorie spricht. Bei einem totalpancreatektomierten Patienten, bei dem Sulfonylharnstoffe erwartungsgemäß unwirksam waren, führte die gleichzeitig kombinierte Verabreichung von Insulin und Chlorpropamid nicht etwa zu einer längerdauernden oder stärkeren Blutzuckersenkung als nach der gleichen Dosis Insulin ohne Chlorpropamid, wie es nach jener Theorie erwartet werden könnte.

Wie bereits festgestellt, wird für Chlorpropamid grundsätzlich die gleiche Wirkungsweise wie für die anderen SH-Präparate angenommen, auch wenn im Hinblick auf die Wirksamkeit einige Unterschiede mitgeteilt wurden. An dieser Stelle seien nur einige Befunde von Hamwi und Mitarbeitern erwähnt, weil sie die Annahme eines zusätzlichen, den anderen SH-Stoffen fehlenden, Angriffspunktes ermöglichen.

Diese Autoren fanden unter Chlorpropamidbehandlung eine hemmende Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion, die zwar in keinem Falle klinisch in Erscheinung trat, sondern die sich in entsprechenden Veränderungen des eiweißgebundenen Radiojods äußerte. Außerdem konnten sie in zwei Fällen von Thyreotoxikose mit diabetischer Stoffwechsellage eine signifikante Blutzuckersenkung unter Chlorpropamid beobachten, ebenso bei drei diabetischen Cushing-Kranken.

Downie und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen zur Frage nach der Wirkungsweise des Chlorpropamids mit Cl^{14} -markierten Aminosäuren an Leberschnitten Anhaltspunkte für eine akzelerierende Aktivität des Chlorpropamids auf Oxydationsvorgänge an Stoffwechselprodukten aus dem Krebszyklus, die sich in einer Hemmung der Glukoneogenese auswirke.

2. Indikation und Kontraindikation

Aus der gemeinsamen Wirkungsweise ergibt sich die gemeinsame Indikationsstellung für die Sulfonylharnstoffe.

Nach Steigerwaldt bestehen keine Überschneidungen der Indikationen von Insulin und SH-Derivaten. Das bedeutet, daß die Hoffnung, den Diabetiker von den Unannehmlichkeiten der Insulininjektionen zu befreien, von den Sulfonylharnstoffen in sehr vielen Fällen nicht erfüllt werden kann. Die Entscheidung, ob Insulin oder ein perorales Antidiabeticum gegeben werden können, ist in erster Linie vom Krankheitstyp abhängig.

Steigerwaldt sieht die eigentliche Indikation für Sulfonylharnstoffe im sogenannten "Insulin-Hemmungsdiabetes".

Diesen Diabetestyp kennzeichnet eine schlechte Insulinansprechbarkeit. Dazu fehlen stärkere Tagesschwankungen des Blutzuckers und auch nach hohen Insulindosen kommt es zu keiner oder nur geringer und flüchtiger Hypoglykämie. Im Gegensatz dazu ist der "Insulinmangeldiabetes" (Bertram) oder "asthenische" Diabetes (Schmidt u. Lorant) durch große Blutzuckerschwankungen und starke Reagibilität auf Insulin mit Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen charakterisiert. Bei ihm versagen die Sulfonylharnstoffe vollkommen.

Im Hinblick auf die Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstoffe werden von Duncan vier Diabetestypen unterschieden. Die Übergewichtigen, häufig fettleibigen Zuckerkranken (nach Duncan etwa 80 % aller Diabetiker) sprechen gut auf die orale Therapie an. Sie sind nach Duncan in vielen Fällen durch Diät allein einzustellen. Er fordert, bei allen Patienten dieser Gruppe, nachdem klinische Symptomenfreiheit und gute Stoffwechsellage erreicht ist, die Tablettenbehandlung abzubauen und die Einstellung auf Diät allein zu versuchen.

Die zweite Kategorie nach Duncan ist die der jugendlichen Diabetiker, die etwa 5 % ausmachen und bei denen die oralen Mittel unwirksam sind. Ebenfalls unwirksam sind sie nach Duncan beim "juvenilen" Typ der erwachsenen Diabetiker, ebenfalls ungefähr 5 % aller Zuckerkranken. Die vierte Gruppe ist die der norm- und untergewichtigen Erwachsenen mit etwa 10 %. Von diesen Kranken sprechen nach Duncan mehr als die Hälfte auf SH-Tabletten an. Sie seien diejenigen, die diese Behandlung tatsächlich benötigten. Möglicherweise liegt bei ihnen der Steigerwaldtsche Insulinhemmungsdiabetes vor. Somit bleiben nach Duncan als Indikation für die SH-Behandlung nicht mehr als insgesamt 8 % aller Diabetesfälle.

Sicherlich besteht bei den Patienten der ersten Gruppe die Gefahr, daß mit der Tablettentherapie eine größere Freiheit in diätetischer Hinsicht gewonnen werden will. Diese Indikationsstellung wird von der Mehrzahl der Diabetologen

abgelehnt. Die Zuckerausscheidung im Harn und der erhöhte Blutzucker sind schließlich nur Symptome und Indikatoren der diabetischen Stoffwechselstörung und bekanntlicherweise ist die Einhaltung der Diät für Ausbleiben oder Entwicklung der diabetischen Komplikationen von großer Bedeutung.

Andererseits ist die Diätfrage ein auch in psychologischer und soziologischer Hinsicht äußerst problematisches Kapitel. Die gleichen Schwierigkeiten tauchen bei allen Krankheiten, die vom Patienten Einschränkung und Änderung der Lebensweise fordern, auf. Die Rezidivquote bei ausschließlich mit Diät behandelten Diabetikern ist erfahrungsgemäß hoch. Man wird letztlich nicht umhin können, die Frage "nur Diät oder Tabletten und Diät" individuell zu entscheiden.

Steigerwaldt sieht die besten Voraussetzungen für eine SH-Therapie bei den Kranken zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr. Bei Diabetikern unterhalb des 35. Lebensjahres sei der Versuch einer Tablettenbehandlung wenig aussichtsreich. In den höheren Altersstufen sei wieder eine Abnahme der Erfolge zu verzeichnen, die durch Gefäßsklerosierung und Erschöpfung der B-Zellen im Sinne des "Altersmangeldiabetes" erklärt wird.

Von Steigerwaldt werden auch noch diejenigen Fälle herausgestellt, die auf Insulin zwar ansprechen, bei denen aber die alleinige Insulingabe keine befriedigende Stoffwechsellaage erzielt. In ihnen sieht Steigerwaldt die Indikation für eine kombinierte Insulin-Sulfonylharnstofftherapie. Diese Kombinationsbehandlung ist jedoch umstritten (s. folgendes Kapitel).

Ganz anders verhält es sich mit den Biguaniden. Ihre Hauptdomäne ist die Kombinationsbehandlung, sei es mit Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin (u.a. Steigerwaldt, Schricker). Biguanide allein sind meistens nur bei leichten Diabetesfällen ohne Insulinbedürftigkeit (s. erste Gruppe nach Duncan, daher evtl. auch mit Diät allein einstellbar)

erfolgreich. Der Indikationsbereich der Biguanide wird zudem durch ihre schlechte Verträglichkeit eingeschränkt.

An Kontraindikationen der SH-Therapie werden von Haller und Strauzenberg als "absolute" Kontraindikationen angesehen: Coma und Praecoma diabeticum sowie schwere Acidose, die Möglichkeit rein diätetischer Einstellung, das Erforderlichwerden zu hoher Dosen, Gravidität und diabetische Gangrän. Als "relative" Kontraindikationen nennen die Autoren Infekte und Operationen, diabetische Komplikationen und Allergiebereitschaft. Drohendes und manifestes Coma gelten auch bei fast allen anderen Autoren als Kontraindikationen für die SH-Therapie. Der Zustand der Dekompensation muß mit Insulin überwunden werden, bevor auf Tabletten umgestellt werden kann (u.a. Creutzfeld, Blösch u. Lenhardt, Schricker u.v.a.). Die Möglichkeit ausschließlich diätetischer Einstellung als absolute Kontraindikation zu postulieren, erscheint etwas zu kategorisch formuliert. Wie bereits angedeutet wurde, wird man die Rezidiv- und eventuell sogar Stoffwechseldekompensationsgefahr berücksichtigen müssen, z.B. dann, wenn - obwohl grundsätzlich eine alleinige Diätbehandlung die geeignete wäre - die Kontrolle über Einhaltung der Diätbestimmungen nicht gewährleistet ist.

Werden zur befriedigenden Einstellung zu hohe Dosen erforderlich, die das Risiko toxischer Nebenwirkungen erhöhen, dürfte im allgemeinen einer der für die Sulfonylharnstoffbehandlung ungeeigneten Diabetestypen vorliegen. Die Kontraindikation bei Gravidität wird u.a. gestützt durch vereinzelte Berichte über Fruchttod nach Sulfonylharnstoff (Ghanem u. Mikhail, Lass). Von letzterem wurde die Substanz in der Leber des abgestorbenen Foeten nachgewiesen. Dementgegen stehen aber auch Mitteilungen über komplikationslose SH-Therapie während der Schwangerschaft (u.a. Sugar). Creutzfeld weist darauf hin, daß zucker- kranke Gravide in der Mehrzahl der Fälle einem Diabetestyp angehören (Lebensalter!), der a priori nicht in den Indika-

tionsbereich der Sulfonylharnstoffe fällt. Auch über die diabetische Gangrän sind die Ansichten unterschiedlich. Eine Kontraindikation für die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen sehen in ihr neben Haller u. Strauzenberg auch Boller u. Köck, Mellinghoff, Miller u. Craig u.a., während Pröscher unter D 860 und BZ 55 und de Salcedo u. Borges, Blöch u. Lenhardt, Grant u. Boyd u.a. unter Chlorpropamid keine Verschlechterung bzw. Verzögerung der Wundheilung beobachteten. Die übrigen diabetischen Komplikationen stellen nach Ansicht der meisten Autoren keine Kontraindikationen dar. Das gilt auch für die Retinopathie und für die Tuberkulose (Canessa u. Mitarb.). Eine Ausnahme scheint evtl. die Nephropathie zu machen (u.a. Haller u. Strauzenberg).

3. Einstellungsmodus und Dosierung

Von unseren Patienten wurden 39 (37,8 %) sofort mit Chlorpropamid behandelt, 60 (58,2 %) erst auf Insulin eingestellt. Letztere Gruppe umfaßt u.a. alle diejenigen Fälle, bei denen Ketokörper im Urin gefunden wurden, sowie solche, die früher höhere Dosen Insulin bekamen und bei längerer Zeit bestehender Krankheit.

Bei der Umstellung von Insulin auf Chlorpropamid (und andere orale Antidiabetica) können zwei Wege beschrieben werden: Das Insulin wird abrupt abgesetzt und die Tablettenbehandlung mit allmählicher Reduzierung der Dosis angeschlossen, oder Insulin und Tabletten werden kombiniert gegeben, die Insulindosen langsam abgebaut und schließlich auch die Tablettendosis reduziert. Schricker empfiehlt die erstere Methode nur in Fällen, die vorher auf Diät allein oder auf niedrige Insulindosen eingestellt waren; er betont aber, daß sich auch leichte Diabetesfälle als Versager herausstellen können. Der zweite Weg soll nach Schricker bei allen schweren Diabetesfällen, langer Diabetesdauer, hohem Insulinbedarf und grundsätzlich bei allen jugendli-

chen Diabetikern (sofern hier der Versuch einer Einstellung überhaupt unternommen werden kann) gewählt werden. Heinsen hat in einigen Fällen sogar bei Acidose eine Tabletteneinstellung ohne Insulin erfolgreich durchführen können, wertet diese Befunde aber selbst lediglich als klinisches Experiment. Es handelte sich um Neuerkrankungen. Es waren hohe Dosen von Chlorpropamid erforderlich, was ein weiterer Grund ist, die Nachahmung dieser Versuche nicht empfehlenswert zu machen.

In der Kombination mit Insulin wird man mit mittleren Anfangsdosen der peroralen Substanz auskommen (etwa 1-2 g BZ 55 oder D 860, bei Chlorpropamid 0,5-1,0 g/Tag). Das Insulin wird täglich um etwa 20-30 % verringert. Tritt keine Verschlechterung des Stoffwechsels ein, kann unter Erhöhung der Tablettendosis das Insulin evtl. ganz abgesetzt werden. Die Reduzierung der Tabletten geht dann solange weiter, bis die Erhaltungsdosis ermittelt ist.

Unter Umständen kann in bestimmten Fällen, wenn ein vollkommener Insulinentzug nicht indiziert ist, die kombinierte Insulin-Tablettenbehandlung beibehalten werden. Steigerwaldt sieht eine Indikation für diese Behandlungsmethode in den sog. Diabetesmischtypen. Schricker lehnt die Kombinationsdauerbehandlung mit Insulin-Sulfonylharnstoffen ab, da diese Fälle mit D 860 und mit BZ 55 schließlich doch vollständig auf Insulin umgestellt werden müßten.

Auf die Vor- und Nachteile der Kombinationstherapie wird von Stratmann hingewiesen. Dem Vorteil der Injektions-einsparung steht die Gefahr gegenüber, daß durch die Tabletten ein Insulindefizit verschleiert wird, das nach einiger Zeit zur Dekompensation führen kann. Diese Fälle werden dann mitunter irrtümlich als "Spätversager" der Tablettentherapie bezeichnet, obwohl sie eigentlich im Hinblick auf die orale Therapie primär Versager sind. Einen Hinweis auf das Vorliegen eines derartigen Falles will Stratmann in einer Diskrepanz zwischen Glykosurie

und Blutzucker sehen.

Mark empfiehlt den Insulinauslaßversuch als recht zuverlässige Probe, da insulinbedürftige Fälle mit einer prompten Verschlechterung reagieren.

Wir haben eine längerdauernde Kombinationsbehandlung mit Insulin und Chlorpropamid nur in insgesamt 6 Fällen (5,8 %) versucht und mußten auch schließlich auf Insulin übergehen. In den meisten Fällen, in denen wir von Insulin auf Chlorpropamid umstellten, haben wir einige Tage lang Insulin gegeben und dann unter Absetzen des Insulins auf Diabinese umgestellt. Die akute blutzuckersenkende Wirksamkeit des Präparats kann zwar auf diese Art nicht so zuverlässig beurteilt werden wie bei sofortiger ausschließlicher Tablettengabe, da eine klare Differenzierung zwischen Noch-Insulineffekt und Schon-Diabineseeffekt nicht möglich ist, doch bietet dieser Umstellungsmodus den Vorteil, daß niedrigere Anfangsdosen notwendig sind und die Verträglichkeit dadurch besser ist. Die sofortige alleinige Tablettenbehandlung wird u.a. von Greenhouse befürwortet.

Der "Tablettentest" von Mehnert sei hier nur kurz erwähnt. Er wird als Probe dafür angewandt, ob ein Diabetes für die Behandlung mit der entsprechenden oralen Substanz geeignet ist. Den Patienten werden, nachdem der Nüchternblutzucker bestimmt worden ist, morgens z.B. 6 Tabletten gegeben, und nach 4 Stunden, während deren keine Nahrung eingenommen werden darf, wird der Blutzucker erneut bestimmt. Als gute Prognose für die Einstellung gilt eine Blutzuckersenkung von 50 % und mehr. Steigerwaldt findet ein Übereinstimmen des tatsächlichen Resultats mit der Testprognose in 40-50 %.

Die Mitteilungen aller Autoren stimmen darin überein, daß die Dosierung des Chlorpropamids niedriger durchgeführt werden kann als die des Tolbutamids und des Carbutamids. Das gilt sowohl für die Anfangsdosis als auch besonders für die Erhaltungsdosis. Nach Forsham u. Mitarb. be-

tragen die optimalen Chlorpropamiddosen $1/3$ bis $1/4$ derjenigen der anderen beiden SH-Derivate, nach de Salcedo u. Borges $1/4$ und nach Gerauer sogar $1/4$ bis $1/5$, wobei sich letzterer auf ein Beobachtungsgut von über 1000 mit D 860 und BZ 55 behandelten Fällen berufen kann.

Abb. 1 zeigt die Anfangs- und Erhaltungsdosen unserer Fälle. Die erstere betrug in den meisten Fällen 1000 mg, die Erhaltungsdosis in 74 % der auf Chlorpropamid eingestellten Fälle 250 mg/Tag. Die höchste Anfangsdosis lag bei 1500 mg, die höchste Erhaltungsdosis bei 1000 mg/Tag.

Es wird im Schrifttum immer wieder betont, daß die Erhaltungsdosis nicht zu hoch gewählt werden soll. Die Verträglichkeit wird mit steigender Dosis schlechter und die Häufigkeit von Nebenwirkungen nimmt zu. Zu hohe Chlorpropamiddosen zur Erzielung eines befriedigenden Stoffwechselzustandes sind ein Indikator dafür, daß die Tablettenbehandlung in diesen Fällen nicht die optimale ist.

Ho Yuen, Walker, Forsham et al. u.a. empfehlen, 1000 mg pro Tag als Maximaldosis anzusehen, Cardonnet u. Mitarb. betrachten 750 mg als höchste zulässige Tagesdosis, Alvi u. McLean und Blösch u. Lenhardt 500 mg und Jackson u. Oakley sogar nur 250 mg.

Auch über die zeitliche Verteilung der Tablettengabe bestehen unterschiedliche Ansichten. Während Jackson u. Oakley eine Dosis vor dem Frühstück, Sugar u. Mitarb. je eine Tablette vor dem Frühstück und vor dem Mittagessen empfehlen, geben z.B. Landabure et al. und Greenhouse wegen der besseren intestinalen Verträglichkeit die Tabletten nach den Mahlzeiten. Blösch u. Lenhardt und Knick verabreichen in manchen Fällen nur jeden zweiten Tag eine Tablette.

Die folgende Tabelle zeigt die Anfangs- und Erhaltungsdosen für Chlorpropamid.

<u>Autoren</u>	<u>Anfangsdosis</u> (initial dose)	<u>Erhaltungsdosis</u> (maintenance dose)
	in mg/Tag	
Alvi u. McLean	250-2000	250-1500
Blösch u. Lenhardt	500-1500	250-500
Canessa et al.	500-2000	125-1000
Cardonnet et al.	1000	250-750
Daepfen et al.	500-1000	125-250
Downie et al.	1000	500
Duncan	500-1000	250-500
Esman et al.	1000	250-1000
Gerauer	500-1000	125-500
Hamwi et al.	500-2000	200-1000
Heinsen	500-1000	125-500
Ho Yuen		500-1000
Jackson u. Oakley	250-375	200-250
Knick		125-1000
Palmas	250-1000	250-1000
Shlevin et al.	250-500	200-800
Sison et al.	750-1000	250-500
Smith u. Dube	500	500
Sugar et al.	500-2000	250-500

4. Wirksamkeit

Über klinische Ergebnisse mit den Präparaten Rastinon (Artosin) und Nadisan (Invenol) liegt ein unübersehbares Schrifttum vor. Wirksamkeit und Indikationsbreite sind klar umrissen. Es besteht bei den einzelnen Autoren weitgehende Übereinstimmung. Eine grundsätzlich andere Wirkungsweise oder gar eine erheblich weitere Indikationsmöglichkeit konnte von einem neuen Präparat aus der Sulfonylharnstoff-

gruppe nicht erwartet werden. Ein solches Präparat sollte aber gegenüber den bisher bekannten und bewährten SH-Derivaten Vorteile aufweisen. Dadurch würde seine Einführung erst sinnvoll. Hamwi et al. fordern von einer Droge, die D 860 ersetzen soll:

ihre blutzuckersenkende Wirksamkeit soll nicht geringer sein, die Substanz soll untoxisch, billig, niedrig dosierbar sein und soll auch bei solchen Fällen wirken, die auf D 860 nicht ansprechen. Es wird im folgenden gezeigt, daß Chlorpropamid diesen Forderungen weitgehend gerecht wird. Bereits die pharmakologische Testierung am Tier ließ eine stärkere blutzuckersenkende Aktivität erkennen als andere Sulfonylharnstoffpräparate (Schneider, Root u.a.).

Am Menschen wurde dieser blutzuckersenkende Effekt von sämtlichen Prüfern ausnahmslos bestätigt. Als Konsequenzen der stärkeren hypoglykämisierenden Wirksamkeit und der - ebenfalls an Mensch und Tier nachgewiesenen - längeren Wirkungsdauer ergeben sich niedrigere Dosierungsmöglichkeit und damit geringe Toxizität und niedrigere Behandlungskosten. In der Praxis spielt letztere eine bedeutende Rolle, da die Diabetesbehandlung eine Dauerbehandlung ist.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit bedarf es, neben den Angaben des Patienten über subjektives Befinden, objektiver, meßbarer Kriterien. Als solche kommen vor allem die Höhe des Blutzuckerspiegels und der Zuckerausscheidung im Urin in Frage.

Die Maßstäbe der Beurteilung sind im Schrifttum nicht einheitlich, worauf u.a. von Daepfen u. Mitarb. hingewiesen wird. So werden z.B. von Bertram Fälle auch dann noch als "erfolgreich eingestellt" gezählt, wenn Zuckerausscheidungen im Tagesurin bis zu 30 g bestehen. Gerauer spricht von "gut eingestellten" Patienten bei einer Glykosurie bis zu 5 g/die, Cardonnet u. Mitarb. unterscheiden zwischen "exzellent" (normaler Blutzucker, d.h. 80-120 mg% und keine Glykosurie), "gut" (Nüchternblutzucker unter 150 mg%,

Harnzucker bis zu 10 g/Tag) und "befriedigend" (Nüchternblutzucker unter 180 mg%, Harnzucker unter 20 g/Tag).

Alvi u. McLean nennen nur die Fälle "gut", die keine Zuckerausscheidung und normale Blutzuckerwerte haben. Andere Autoren nennen wieder andere Maßstäbe und von einigen wird der Erfolg in Prozent der Stoffwechselausgangslage ausgedrückt (z.B. Canessa et al., Sison u.a.).

Wir haben bei der Beurteilung unserer Fälle diejenigen als erfolgreich gewertet, die weniger als 5 g Zucker pro 24 Stunden im Harn ausschieden und deren Blutzuckerspiegel Werte von 150 mg% nicht überschritten. Als befriedigend galten Fälle, in denen bis zu 10 g Zucker im Tagesurin ausgeschieden wurden und deren Blutzuckerhöchstwerte unter 180 mg% lagen. Es versteht sich, daß diese Beurteilung nur für die Fälle gilt, in denen die Stoffwechselausgangslage schlechter war, d.h. in denen eine Besserung eingetreten war.

Verschiedene Autoren untersuchten, ob eine Proportionalität zwischen Blutzuckersenkung und Konzentration des Chlorpropamids im Blutserum besteht. Von Forsham wird dies bejaht. Canessa et al. fanden, daß die Chlorpropamidkonzentration im Serum 3 Stunden nach der Einnahme höher lag als 5 Stunden nach Verabreichung. Der Blutzucker verhielt sich umgekehrt. Sie kamen daher zu dem Schluß, daß eine direkte Proportionalität nicht bestehe, sondern daß bis zum vollen Wirksamwerden des Chlorpropamids eine gewisse Latenzzeit vergehe. Auch Shlevin u. Mitarb. nehmen eine exakte Korrelation zwischen Blutzucker- und Chlorpropamidblutspiegel nicht an.

Cardonnet u. Mitarb. fanden nach konstanter Chlorpropamidgabe bei verschiedenen Patienten individuelle Reaktionen des Blutzuckers.

Neben der stärkeren Wirksamkeit zeichnet sich Chlorpropamid auch noch durch seine längere Wirkungsdauer aus. Die Latenz bis zum Eintritt der stärksten Blutzuckersenkung

kung ist zwar größer als bei den anderen SH-Präparaten (u.a. Blöch, Bloedow, Canessa et al.), doch ist die biologische Halbwertszeit deutlich länger. Shlevin et al. wiesen Chlorpropamid noch 36 Stunden nach der Einzelgabe im Blut nach. Bloedow fand eine Blutzuckererniedrigung noch 6 bis 11 Tage nach der Verabreichung. Von Esman u. Mitarb. wird die biologische Halbwertszeit mit 1 1/2 bis 3, im Mittel 2 1/2 Tagen angegeben, von Forsham mit 36-39 Stunden, während vom selben Autor für Tolbutamid nur 4 bis 6 Stunden genannt werden. Nach Granville-Grossman liegt die Halbwertszeit des Chlorpropamids um 34 Stunden.

Die folgende Tabelle gibt zusammengefaßt die klinischen Ergebnisse einiger Autoren wieder. Zur besseren Übersichtlichkeit sind lediglich die Häufigkeit erfolgreicher Einstellung und die der Versager aufgeführt. Eine Unterscheidung zwischen gutem und befriedigendem Ergebnis ist nicht von allen Autoren gemacht worden. Als Versager sind alle Fälle gerechnet, bei denen die Behandlung abgebrochen wurde, also ohne Differenzierung zwischen Stoffwechseler-sagern und solchen wegen Nebenwirkungen. Letztere werden später gesondert besprochen.

<u>Autoren</u>	<u>Anzahl</u> <u>d.Fälle</u>	<u>Erfolg</u> (davon ggf. gut - befried.)	<u>Versager</u>
Alvi u. McLean	56	39 (69,6%)	17 (30,4%)
Blösch u. Lenhardt	126	97 (71,3%)	39 (28,7%)
Bloedow	13	11 (84,6%)	2 (15,4%)
Canessa u.M.	80	67 (83,8%) 44(55%) 23(28,8%)	13 (16,2%)
Daepfen u.M.	57	33 (57,9%)	24 (42,1%)
Downie u.M.	60	47 (78,2%)	13 (21,7%)
Duncan	15	10 (66,7%)	5 (33,3%)
Esman u.M.	20	18 (90,0%)	2 (10,0%)
Gerauer	51	43 (84,3%) 33(64,7%) 10(19,6%)	8 (15,7%)
Grant u. Boyd	21	17 (80,9%) 15(71,4%) 2(9,5%)	4 (19%)
Granville- Grossman u.M.	75	50 (66,7%)	25 (33,3%)
Greenhouse	50	44 (88%)	6 (12%)
Hamwi u.M.	54	40 (74,1%)	14 (25,9%)
Ho Yuen	67	60 (89,5%) 49(73,1%) 11(16,4%)	7 (10,5%)
Jackson u. Oakley	126	89 (70,6%)	37 (29,4%)
Landabure u.M.	130	110 (84,6%) 95(73,3%) 15(11,5%)	20 (15,4%)
Palmas	110	80 (72,7%) 71(64,5%) 9(8,2%)	30 (27,3%)
Shlevin u.M.	176	144 (81,8%)	32 (18,2%)
Signorelli	88	72 (81,8%)	16 (18,2%)
Sison u.M.	51	41 (80,4%) 33(64,7%) 8(15,7%)	10 (19,6%)
Smith u. Dube	41	29 (70,7%)	12 (29,3%)
Stewart u.M.	50	38 (76%)	12 (24%)
Sugar u.M.	84	52 (61,9%)	32 (38,1%)
Walker	34	30 (88,2%) 20(58,8%) 10(29,4%)	4 (11,8%)

Diese willkürliche Auswahl von Ergebnissen zeigt, daß trotz weiter Spanne zwischen den Extremwerten die meisten Arbeiten doch zu ähnlichen Erfolgen kamen. Die Erfolgsquoten reichen von 57,9 % bis 90 %, der Mittelwert beträgt 77,3 %. Die entsprechenden Zahlen bei den Versagern sind 10 - 42,1 %, im Mittel 22,7 %.

Die Voraussetzungen sind bei den diversen Untersuchungen uneinheitlich. So ist einmal die Beobachtungsdauer unterschiedlich, z.B. bei Sison 6-20 Wochen, bei Sugar über 8 Monate. Für das Resultat ist dieser Faktor nicht irrelevant; können doch bei längerer Beobachtungszeit bereits Spätversager festgestellt und aus der Erfolgsgruppe ausgeschlossen werden. Je länger die Beobachtungsdauer, umso kritischer ist das Untersuchungsergebnis.

Unterschiedlich ist auch die Verteilung von stationär und ambulant eingestellten Fällen. Während zum Beispiel die Patienten von Stewart et al., Downie und von Landabure et al. fast ausschließlich ambulant behandelt wurden, haben Sison u. Mitarb. und Alvi u. McLean die Chlorpropamidbehandlung vorwiegend stationär durchgeführt. Etwa zu gleichen Teilen stationär und ambulant wurden die Fälle von Canessa et al. und von Sugar et al. eingestellt. Daß die stationäre Einstellung die besseren Kontrollmöglichkeiten bietet, insbesondere im Hinblick auf die Diät, ist selbstverständlich.

Unterschiedliche Voraussetzungen ergeben sich auch aus der uneinheitlichen Zusammensetzung des Krankengutes. Während manche Autoren ein im Hinblick auf Lebensalter, Diabetestyp und Vorgeschichte gemischtes Krankengut haben, ist das anderer bereits nach bestimmten Gesichtspunkten ausgelesen. Inwieweit diese und andere Faktoren das Ergebnis beeinflussen können, wird nun zu diskutieren sein.

Manche Autoren haben ihre Untersuchungen mit Chlorpropamid auf Früh- und Spätversager anderer SH-Präparate konzentriert (u.a. Sugar u. Mitarb., Cardonnet et al.).

a. Lebensalter

Abb. 2 zeigt die Altersverteilung unserer 103 mit Chlorpropamid behandelten Patienten und den Anteil der Versager in den verschiedenen Altersstufen.

Die hohe Versagerquote bei den jugendlichen Patienten entspricht zwar den Befunden anderer Autoren, doch sind unsere Zahlen viel zu klein als daß sie als repräsentativ gelten könnten.

Das Ansteigen der Versagerquote in den höheren Altersstufen (über 70 Jahre) stimmt mit den Ausführungen Steigerwaldts über die Altersinsuffizienz des Pankreas überein.

Eine signifikante Korrelation zwischen Behandlungserfolg und Lebensalter finden z.B. Canessa u. Mitarb. Bei einer Gesamtzahl von 80 Fällen beträgt der Versageranteil bei den unter 20 Jahre alten Kranken (2 Fälle) 100 %, in der Altersstufe 21-40 Jahre (23 Fälle) 21,4 % und über 40 Jahre (55 Fälle) 12,5 %. Auch hier ist allerdings die Anzahl der einem Behandlungsversuch zugeführten Jugendlichen sehr gering.

Palmas hatte unter insgesamt 110 Fällen 10 jugendliche und infantile Diabetiker; von ihnen waren 9 (90 %) Versager. Der zehnte Patient hatte eine Hyperthyreose und konnte mit Chlorpropamid normoglykämisch und aglykurisch gemacht werden. Alvi u. McLean hatten bei insgesamt 56 Fällen 7 Jugendliche, die alle auf Chlorpropamid versagten. Auch Cardonnet u. Mitarb., die unter ihren Fällen 2 Kinder und 3 Jugendliche hatten, mußten diese schließlich auf Insulin umstellen. Milani u. Padovan berichten über 2 Jugendliche von insgesamt 20 Fällen, die beide auf Chlorpropamid nicht ansprachen; Forsham u. Mitarb. über 3 Jugendliche bei insgesamt 25 Fällen, alle drei Versager. Negativ reagierten auch die 2 Jugendlichen von den insgesamt 13 Fällen Bloedows.

Granville-Grossman u. Mitarb., Gerauer, Esman u. Mitarb., Downie u. Mitarb., Grant u. Boyd, Shlevin u. Mitarb. haben jugendliche Diabetiker von Anfang an von der Behandlung mit

Chlorpropamid ausgeschlossen.

Ho Yuen, der 61 Fälle aus Singapur publizierte, meint, daß jugendlicher bzw. labiler Diabetes dort so gut wie unbekannt sei. Ähnliches berichten Sison u. Mitarb. von den Philippinen. Letzterer Autor erwähnt einen 23jährigen Diabetiker, der mit Chlorpropamid besser eingestellt werden konnte als mit Insulin oder mit BZ 55.

Unter den 88 Fällen von Signorelli waren 15 unter 40 Jahre alt; von ihnen konnten 12 erfolgreich mit Chlorpropamid eingestellt werden, nur 3 waren Versager. Am optimistischsten stehen der Behandlung jugendlicher Diabetiker mit Chlorpropamid Jackson u. Oakley gegenüber. Sie sehen zwar die optimale Indikation auch im stabilen Diabetestyp des Erwachsenen, betonen aber, daß das Lebensalter keinen entscheidenden Einfluß auf den Erfolg der Behandlung habe. Sie wollen auch bei Jugendlichen gute Ergebnisse gesehen haben, wenn die Therapie vor dem Auftreten von Ketose und diabetischen Komplikationen begonnen wurde. Canessa u. Mitarb., Daeppe et al., Heinsen u.a. sehen eine Korrelation zwischen Behandlungserfolg und Lebensalter, in dem die Erkrankung erstmals festgestellt wurde bzw. in dem der Patient erkrankte. Ho Yuen meint dagegen, eine solche Korrelation nicht annehmen zu können.

Nach Grant u. Boyd ist die Prognose für eine erfolgreiche Einstellung auf Chlorpropamid umso günstiger je höher das Lebensalter ist, in dem der Diabetes erstmals auftrat. Diese Ansicht vertritt auch Heinsen.

b. Geschlecht

Abb. 3 zeigt die Geschlechtsverteilung unserer Fälle mit dem Anteil an Versagern. Die Männer (37 Patienten) haben eine Versagerquote von 48,64 % gegenüber nur 27,27 % bei den Frauen (insgesamt 66 Patientinnen). In unserem Krankengut sind also die Ergebnisse bei den weiblichen Fällen deutlich günstiger als bei den männlichen.

Ähnliche Beobachtungen konnten wir im Schrifttum nicht finden. Allerdings ist auch bei den meisten anderen Autoren die Gesamtzahl der behandelten Frauen größer als die der Männer oder ungefähr gleich groß. Ein Überwiegen der Männer findet sich bei Ho Yuen.

Die Befunde Ho Yuens sind in diesem Punkt den unseren gerade entgegengesetzt. Er berichtet über 80,9 % Erfolge bei den Männern und 60 % Erfolge bei den Frauen, zieht jedoch aus diesen Beobachtungen keine Schlußfolgerungen von allgemeiner Bedeutung.

Zwischen Rassenzugehörigkeit und Behandlungsergebnis findet Ho Yuen keine Beziehung. Sein Krankengut setzt sich zusammen aus Chinesen, Inder, Malayen und anderen.

c. Körpergewicht

57,3 % unserer Patienten waren übergewichtig, 34,9 % norm- und 7,8 % untergewichtig. Von den Patienten mit Übergewicht waren 28,81 % Versager, von den Patienten mit normalem Körpergewicht 47,2 % und von den Untergewichtigen 25 %. Die übergewichtigen Fälle sprachen also besser auf die Behandlung an als die normgewichtigen. Die niedrige Versagerquote bei den Untergewichtigen kann irreführen: sie betrug insgesamt nur 8 (2 Versager von insgesamt 8 Fällen).

Über günstigere Ergebnisse bei Diabetikern mit Übergewicht berichten auch Canessa u. Mitarb.; "guten" Erfolg hatten sie in 62,5 % der übergewichtigen Fälle gegenüber 55 % bei der Gesamtheit.

Übergewicht und Fettleibigkeit sind bekanntlich Merkmale des "stabilen" Diabetestyps und nach Duncan u.v.a. prognostisch günstige Zeichen für die orale Behandlung.

d. Dauer der Erkrankung

In der Abb. 4 ist unser Krankengut nach Dauer des Diabetes aufgezeigt, jeweils mit dem absoluten und prozen-

tualen Anteil an Versagern.

Der Anstieg der Versagerquote mit zunehmender Krankheitsdauer ist sehr deutlich. Sie steigt von 21,8 % bei den Neuerkrankungen bis zu 84,6 % bei den mehr als 10 Jahre lang Zuckerkranken.

Canessa u. Mitarb. hatten in denjenigen Fällen, bei denen der Diabetes kürzer als ein Jahr bestand, in 89 % gute Erfolge mit Chlorpropamid, gegenüber 54,5 % bei den Diabetikern mit mehr als 10jähriger Krankheitsdauer. Sie betrachten diese Zahlen jedoch nicht als signifikant für eine Korrelation zwischen Erfolg und Dauer des Diabetes. Keine Korrelation finden auch Shlevin u. Mitarb., de Ritis et al., Greenhouse, Jackson u. Oakley, Heinsen. Stewart et al. berichten über Erfolge in 64 % der Fälle mit weniger als 10 Jahre Krankheitsdauer und 50 % der mehr als 10 Jahre an Diabetes Erkrankten. Eine sichere Korrelation wird auch von ihnen nicht festgestellt. Greenhouse teilt sogar gute Erfolge bei länger als 25 Jahre bestehendem Diabetes mit. Auch Blösch u. Lenhardt wollen bei einem seit 20 Jahren bestehenden Diabetes gutes Ansprechen auf Chlorpropamid gesehen haben.

Für Nadisan und Rastinon wurde von Schricker eine signifikante Abhängigkeit des Behandlungsergebnisses von der Diabetesdauer gefunden. Bei Neuerkrankungen und bis zu einem Jahr alten Diabetes betrug der Anteil der erfolgreichen Einstellung 85,3 %, bei Kranken mit bis zu 5 Jahre bestehender Zuckerkrankheit 63,2 % und bei denen über 5 Jahre nur noch 40,7 %. Der Anstieg der Versager mit zunehmender Krankheitsdauer erscheint ebenfalls signifikant: 5,3 % - 29,8 % - 43,2 %.

e. Früherer Insulinbedarf

Gegenüber der Gesamtversagerquote von 35 % sprachen von unseren früher mit Insulin behandelten Fällen 59,2 % auf die perorale Therapie nicht an. Ein höherer Versager-

anteil ist bei ihnen auch zu erwarten, finden sich doch unter ihnen die Fälle mit langer Krankheitsdauer und mit schwerer Stoffwechselerkrankung.

Interessant wird die Aufschlüsselung dieser Kranken nach Höhe des früheren Insulinbedarfs und Dauer der Insulinbehandlung.

Bei früheren Insulintagesdosen von weniger als 30 Einheiten (12-28 E) versagten mit Chlorpropamid 40 %, bei einer früheren Dosis von mehr als 30 Einheiten (32-60 E) dagegen 100 %.

Von den weniger als 5 Jahre lang mit Insulin behandelten Fällen reagierten 33,3 % auf Chlorpropamid negativ, von den länger als 5 Jahre lang Insulinbehandelten 82,8 %. Auch hier erscheinen uns unsere Fälle jedoch zahlenmäßig zu gering, als daß sie eine Korrelation zwischen Behandlungserfolg mit Chlorpropamid einerseits und früherer Insulindosis und -behandlungsdauer andererseits beweisen könnten.

Von Shlevin u. Mitarb. wird eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der früheren Insulintherapie festgestellt; sie finden die meisten Chlorpropamidversager unter den Fällen, die früher mehr als 30 E Insulin pro Tag benötigt hatten. Landabure u. Mitarb. berichten über 100 % gute Einstellung bei einem früheren Insulinbedarf bis zu 20 E, 60 % Erfolge bei früherem Bedarf von bis zu 59 E Insulin (20 % Teilerfolg und 20 % Versager) und 28 % positive Ergebnisse bei einem früheren Insulinbedarf von mehr als 60 E Insulin pro Tag (24 % Teilerfolg und 48 % Versager). Diese Autoren sehen den Grund der Korrelation darin, daß der Insulinbedarf Ausdruck bzw. Merkmal des Diabetestyps sei. Sie weisen darauf hin, daß sich bei Fällen mit hohem Insulinbedarf anamnestisch häufiger Ketose und Koma finden als bei denen mit niedrigem oder ohne Insulinverbrauch. Sie halten die Einteilung der Diabetiker nach Höhe des Insulinbedarfs für sehr zweckmäßig.

Die Bedeutung des Insulinverbrauchs wird auch von Canessa u. Mitarb. unterstrichen. Alle 7 Fälle mit mehr als 40 E Insulin konnten auf Chlorpropamid nicht eingestellt werden. Von den Diabetikern mit einer Insulinbehandlungsdauer unter 1 Jahr wurden 55 %, von denjenigen mit länger als 5 Jahre dauernder Insulinbehandlung dagegen nur 25 % mit Erfolg auf Chlorpropamid umgestellt.

Von den Fällen Stewarts u. Mitarb. konnten von denjenigen, die weniger als 40 E Insulin brauchten 62 %, von denjenigen mit mehr als 40 E 14 % auf Chlorpropamid eingestellt werden. Eine Abnahme der Erfolgsquote mit steigendem Insulinbedarf wird auch von Blösch u. Lenhardt, Alvi u. McLean, Downie u. Mitarb. mitgeteilt. De Ritis u. Mitarb. mußten die meisten Fälle mit hohem Insulinbedarf kombiniert behandeln, d.h. auch sie konnten auf das Insulin nicht vollkommen verzichten. Heinsen stellte Patienten mit mehr als 48 E Insulin im allgemeinen gut auf Chlorpropamid um, brauchte aber meistens höhere Dosen.

f. Frühere Behandlung mit anderen oralen Antidiabetica

Da von unseren Patienten nur 18 mit anderen oralen Antidiabetica vorbehandelt waren, kann zu der Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg mit Chlorpropamid und früherer Therapie bestehen dürfte, aufgrund eigener Beobachtung nicht Stellung genommen werden. Von unseren 9 Fällen, die BZ 55 bekommen hatten, wurden 6, von ebenfalls 9 Fällen mit D 860 wurden 5 mit Erfolg auf Diabinese umgestellt.

Einige Autoren prüften diese Frage, wobei besonders die der Wirksamkeit des Chlorpropamids bei Versagern auf andere Sulfonylharnstoffderivate, also BZ 55 und D 860 interessierte.

Man unterscheidet zwischen "Frühversagern" (primary failures) und "Spätversagern" (secondary failures). Nach Haller u. Strauzenberg werden letztere oftmals fälschlicher-

weise mit den sog. "Sekundärversagern" verwechselt, die aber streng voneinander zu trennen seien. Das Kriterium für die Sekundärversager sehen Haller u. Strauzenberg in "kurzdauerndem, aber deutlich über einen Zeitraum von etwa 10 bis 14 Tagen anhaltendem, positiven Reagieren auf Sulfonylharnstoff-Gabe", während für die Spätversager "längere Stabilisierung des Stoffwechsels durch SH-Präparate mit Eintritt des Versagens erst nach frühestens 6 bis 8 Wochen" charakteristisch sei. Die Ursache des Spätversagens sieht Steigerwaldt in einer "Veränderung der Umstände", d.h. in einer Wandlung des Diabetestyps (Übergang vom Hemmungsdiabetes in den Mangeldiabetes). Auch ein komplizierender Infekt oder eine Thyreotoxikose können ursächlich mitspielen.

Von den echten Spätversagern sind solche Fälle abzugrenzen, bei denen eine Verschlechterung der diätetischen Bedingungen zur Stoffwechseldekompensation führt. Sugar u. Mitarb., Daeppen u.a. gehen sogar so weit, die Ursache der Spätversager überhaupt in Diätfehlern zu vermuten. Haller u. Strauzenberg schließlich meinen, daß Diätfehler manchmal die Ursache echter Spätversager sein können, indem sie auf den endogenen Wandlungsprozeß beschleunigend wirken.

Für BZ 55 fanden Haller u. Strauzenberg unter 1000 Fällen 20,3 % Primärversager, 1,2 % "Sekundärversager" und 4,2 % "Spätversager".

Bereits Salcedo u. Borges und Heinsen konnten feststellen, daß Chlorpropamid in BZ 55- und D 860-resistenten Fällen wirksam war. Sugar u. Mitarb. untersuchten gezielt die Wirksamkeit des Chlorpropamids bei D 860-Frühversagern und Spätversagern. Von 10 Frühversagern konnten nur 2 (20 %), von 31 Spätversagern dagegen 20 (64,5 %) erfolgreich umgestellt werden. Sie machten außerdem die interessante Beobachtung, daß 6 der Spätversager bei einem erneuten Behandlungsversuch mit D 860 gut ansprachen, nachdem Chlor-

propamid wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden mußte.

Hamwi u. Mitarb. versuchten eine Einstellung auf Chlorpropamid bei 28 früher mit D 860 behandelten Patienten. Alle auf D 860 gut eingestellten Fälle wurden ohne Komplikationen auf Chlorpropamid umgestellt. Von 15 D 860-Versagern gelang die Chlorpropamid-Behandlung bei 10 (66,7 %). Cardonnet et al. konnten alle auf BZ 55 (8 Fälle) und D 860 (12 Fälle) eingestellten Patienten mit Erfolg umstellen. Von 9 Versagern sprachen 5 auf Chlorpropamid gut an, 4 versagten ebenfalls, davon 2 wegen schwererer Nebenwirkungen. Alvi u. McLean berichten über 7, Greenhouse et al. über 6 mit Chlorpropamid eingestellte D 860-Versager. Downie u. Mitarb. behandelten von 4 D 860-Versagern 3, Smith u. Dube von 6 fünf erfolgreich mit Chlorpropamid, Gerauer 8 von 10 D 860- und BZ 55-Versagern.

Canessa et al. hatten mit Chlorpropamid gute Erfolge bei 9 von 14 Versagern und bei 3 von 6 befriedigend mit BZ 55 und D 860 behandelten Fällen.

Ho Yuen gab bei 25 Patienten, die früher D 860 bekommen hatten, Diabinese. 9 (36 %) zeigten bessere, 4 (16 %) schlechtere und 12 (48 %) gleich gute Ergebnisse. Ähnlich liegen die Befunde von Stewart u. Mitarb. bei 27 Fällen mit vorausgegangener D 860-Behandlung. 16 (59,3 %) waren mit Chlorpropamid besser, 12 (29,6 %) gleich gut eingestellt und 3 (11,1 %) schlechter.

Aus all diesen Zahlen geht hervor, daß erfolgreich mit anderen Sulfonylharnstoffderivaten vorbehandelte Fälle besonders günstige Ergebnisse mit Chlorpropamid erwarten lassen. Auch die Tatsache, daß ein Patient auf eine frühere SH-Behandlung negativ reagiert hatte, scheint die Prognose für die Chlorpropamidtherapie nicht ungünstig zu machen. Das gilt in erster Linie für die Spätversager, während ein primäres Versagen auf D 860 oder BZ 55 einen Erfolg mit Chlorpropamid nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle erwarten läßt. Die Wirksamkeit des Chlorpropamids bei

SH-Spätversagern läßt andererseits die Ansicht Steigerwaldts, den Spätversagern liege eine Wandlung des Diabetes-typs zugrunde, nicht wahrscheinlich erscheinen. Man müßte dann annehmen, daß die Wirkungsweise des Chlorpropamids eine von den anderen Sulfonylharnstoffen grundsätzlich verschiedene sei. Dafür besteht jedoch sonst kein Anhalt.

5. Nebenwirkungen und Verträglichkeit

Nicht weniger wichtig als die Frage nach der Wirksamkeit ist für die Beurteilung einer neuen antidiabetisch wirkenden Substanz die Prüfung ihrer Toxizität. Daß der Tierversuch hierzu nicht genügende Auskunft gibt, ist eine bei fast allen Pharmaka gemachte Beobachtung. Erst im Laufe längerer klinischer Anwendung entsteht die Kenntnis über Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen, die ihrerseits den Wert des entsprechenden Präparates entscheidend mitbestimmt.

Bei den Antidiabetica ist die akute Toxizität meistens durch Hypoglykämie bedingt, d.h. sie ist in der Regel dosisabhängig. In der typischen Ausprägung ist die klinische Symptomatik wohlbekannt (Heißhunger, Schweißausbruch etc.). Das Krankheitsbild des hypoglykämischen Schocks nach einmaliger Gabe hoher Sulfonylharnstoffgabe entspricht ganz demjenigen nach Insulinüberdosierung. Steigerwaldt weist darauf hin, daß die durch hypoglykämischen Schock bedingten Organschädigungen nicht präparatspezifisch sind.

Anders verhält es sich mit der chronischen Toxizität der diversen Substanzen. Nebenwirkungen bzw. Organläsionen, die nach längerdauernder Anwendung eines bestimmten Präparates auftreten, haben offenbar nicht selten ihre Ursache in der speziellen chemischen Struktur dieses Präparates.

Hypoglykämische Reaktionen sind nach BZ 55 und D 860 in therapeutischen Dosen nicht häufig beschrieben worden (Creutzfeld). Daß sich derartige Mitteilungen vorwiegend im amerikanischen Schrifttum finden, erklären Haller u.

Strauzenberg mit der bei amerikanischen Autoren üblichen höheren Dosierungsweise. Bei einem Teil der beschriebenen Fälle handelte es sich um besonders ungünstige Krankheitskonstellationen.

Im Vordergrund der nach BZ 55- und D 860-Behandlung beschriebenen Nebenwirkungen stehen allergische Hauterscheinungen, die zwar seltenen aber sehr unangenehmen Wirkungen auf das blutbildende System (Leukopenie, Agranulocytose) und auf die Leber (Ikterus, cholestatische Hepatose nach BZ 55), der mehr in experimenteller als klinischer Hinsicht bedeutsame thyreostatische Effekt, die Wirkungen auf den Gastro-Intestinaltrakt (u.a. Henning u. Mitarb., Schricker) und die Alkoholunverträglichkeit.

Diesen gegenüber treten vereinzelte Berichte über Nierenversagen, zentralnervöse Störungen wie Encephalomyelitis (Bartelheimer) und Polyneuropathie (Domanowsky) sowie Herz- und Kreislaufstörungen, die mit der SH-Therapie in Zusammenhang gebracht wurden, an Bedeutung zurück.

Über Chlorpropamidnebenwirkungen ist so viel mitgeteilt worden, daß eine kritische Beurteilung des Präparats im Hinblick auf seine Toxizität heute möglich ist.

Schwerere Nebenwirkungen, die zum Absetzen des Präparats zwangen, sind im allgemeinen selten. Von unseren Kranken mußte die Chlorpropamidbehandlung in 6 Fällen (5,8 %) wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Aus demselben Grund wurde Chlorpropamid von Smith u. Dube in 12,2 %, Greenhouse in 12 %, Ho Yuen 7,5 %, Stewart u. Mitarb. 7,1 %, Shlevin u. Mitarb. 6,2 %, Palmas 5,45 %, Daepfen u. Mitarb. 4,9 %, Jackson u. Oakley 3,9 %, Granville-Grossman 2,7 % und von Canessa et al. in 2,5 % ihrer Fälle abgesetzt.

Leichtere Nebenreaktionen, die ohne Unterbrechung der Behandlung spontan oder nach Reduzierung der Dosis wieder abklingen, waren im allgemeinen häufiger.

Im folgenden sollen die Nebenwirkungen bzw. -reaktionen

nach den betroffenen Organen näher beschrieben werden.

a. Haut

Bei unseren Fällen kamen zweimal (1,9 %) makulo-papulöse, ziemlich generalisierte Exantheme zur Beobachtung, die sich nach dem Absetzen von Diabinese schnell zurückbildeten.

In der Literatur gehören Hauterscheinungen zu den am häufigsten beschriebenen Nebenreaktionen der Chlorpropamidtherapie.

So fand z.B. Ho Yuen in 4 Fällen (5,9 %) Hautreaktionen, davon dreimal ein Erythém und einmal eine Purpura. Stewart et al. mußten die Behandlung in einem Fall wegen Erythem mit Eosinophilie und Fieber abbrechen und hatten in 2 Fällen vorübergehende Erytheme, die spontan wieder verschwanden. Daepfen u. Mitarb. berichteten über einen Fall von Exanthem (1,6 %), Granville-Grossman et al. über zwei generalisierte Exantheme (2,7 %) in der ersten Behandlungswoche und nach einer Tagesdosis von 0,5 g, Shlevin et al. über 5 Patienten mit makulo-papulösem Exanthem und 3 mit schwerem Pruritus (zusammen 4,5 %); Landabure et al. über 15 Fälle (11,5 %) mit Hauterscheinungen, wobei aber möglicherweise Fälle von Alkoholflush eingeschlossen sind. Von Sugar u. Mitarb. werden zwei Fälle (2,8 %) von makulo-papulösem Exanthem mit Befall von Gesicht, Armen und Beinen, und 4 Fälle (5,5 %) von Pruritus ohne Effloreszenzen mitgeteilt, von Heinsen 3 Fälle mit morbilliformem Exanthem, die 4-6 Wochen nach Behandlungsbeginn auftraten und innerhalb einiger Tage nach Abbruch der Behandlung verschwanden. Cardonnet et al. fanden ein Exanthem in 4 Fällen (6,7 %), Hofstetter u. Jacottet und Jackson u. Oakley in je einem Fall (2,4 % bzw. 1,6 %).

Hauterscheinungen im Rahmen der Chlorpropamidbehandlung werden weiterhin mitgeteilt: von Esman in 2 Fällen (10 %), Blöch u. Lenhardt in 6 (4,4 %) und in einer späteren Publi-

kation in 10 Fällen (2,6 %), Canessa et al. in 3 Fällen (3,7 %), Sison et al. in 3 Fällen (5,8 %), davon eine exfoliative Dermatitis, die zum Absetzen des Mittels veranlaßte, eine umschriebene Dermatitis und ein Fall von generalisierter Allergie, von Gerauer in 2 Fällen (3,7 %) und von Smith u. Dube in einem Fall (2,4 %). Zwei Fälle (10 %) von Urticaria wurden von Milani u. Padovan beobachtet.

Bei den Hautreaktionen handelte es sich meistens um makulo-papulöse Exantheme mit oder ohne Juckreiz. Pruritus ohne Hauterscheinungen scheint ebenfalls eine nicht seltene Nebenreaktion der Chlorpropamidtherapie zu sein. Rötungen der Haut, besonders des Gesichts und der oberen Stamm-partien (Flush) kann in den meisten Fällen auf Alkoholkongestion zurückgeführt werden (s.u.).

Über die Pathogenese der Hauterscheinungen besteht keine absolute Klarheit. Nicht in allen Fällen sind sie von einer Vermehrung der eosinophilen Granulocyten im Blut oder anderen allergischen Symptomen begleitet. Heinsen fand bei seinen Exanthemfällen negative Ausfälle des Prausnitz-Küstnerschen Versuchs und des Intracutantests. Er lehnt aufgrund dieser Befunde eine Genese im Sinne der echten Allergie ab.

Einen negativen Hauttest fand auch Gerauer. Gerauer stellte aber außerdem fest, daß Chlorpropamidexanthematiker auf einen späteren Behandlungsversuch mit BZ 55 mit den gleichen Hauterscheinungen reagierten. Er vermutet deshalb das Vorliegen einer Gruppenallergie. Sugar u. Mitarb. fanden ein gutes Ansprechen der Hautreaktionen auf Antihistaminica.

b. Magen-Darmtrakt

Bei unseren Kranken waren Störungen vonseiten des Magen-Darmkanals am häufigsten. Appetitlosigkeit kamen 3 mal, Übelkeit ebenfalls 3 mal, Druckempfindungen in der Magengegend 4 mal und Durchfall 1 mal zur Beobachtung. Zu

berücksichtigen ist, daß es sich dabei um subjektive Angaben der Kranken handelt.

Ho Yuen berichtet über Obstipationen in 14,9 % seiner Fälle, Appetitlosigkeit in 5,9 % und in einem Fall Schmerzen in der Magenregion. Daeppen u. Mitarb. teilen 4 Fälle (6,5 %) mit Magenbeschwerden und einen Fall von Diarrhoe, Shlevin et al. 2 Fälle (1,1 %), Landabure et al. einen und Jackson u. Oakley ebenfalls einen Fall mit Magensymptomen mit. Ein Fall von Diarrhoe wird auch von Hofstetter u. Jacottet beschrieben. Cardonnet et al. fanden Magendarmstörungen bei 16,6 % ihrer Patienten und stellten fest, daß sie dosisabhängig und mit Antacida gut beeinflussbar waren. Diese Beobachtung machten auch Hamwi et al. bei 2 Kranken mit Sodbrennen nach Chlorpropamid. Blöch u. Lenhardt hatten gastrointestinale Beschwerden in 11 Fällen (8,7 %), Walker in 13 Fällen (38,1 %), Canessa et al. in 20 Fällen (25 %), davon in einer Hälfte der Fälle leichte, in je einem Viertel mittelschwere und schwere Störungen, Smith u. Dube in 3 Fällen (7,3 %). Letztere Autoren berichten über einen Diabetiker, bei dem Chlorpropamid Ulcussymptome provozierte, die nach Abbruch der Behandlung verschwanden. Bei dem Kranken bestand anamnestisch ein Ulcus duodeni, welches aber bis zur Chlorpropamidbehandlung keine klinischen Erscheinungen bot.

In den meisten Fällen gingen die Beschwerden nach Reduzierung der Chlorpropamiddosis zurück. In schweren Fällen mußte das Präparat abgesetzt werden. Das deutet darauf hin, daß die Störungen auf einem toxischen Effekt der Substanz beruhen, etwa im Sinne einer Irritation der Magendarmschleimhaut, wie es auch für andere orale Antidiabetica wahrscheinlich gemacht wurde (Henning u.a.).

c. Leber

Der Leber wurde unter der Behandlung mit den diversen oralen Antidiabetica eine besonders intensive Beachtung gewidmet. Die Erklärung dafür liegt einmal darin, daß man vielerseits einen direkten Angriffspunkt dieser Stoffe an der Leber selbst vermutet und darin sogar die eigentliche Ursache der Blutzuckersenkung sieht (hepatische Theorie); zum anderen steht die Leber aufgrund ihrer zentralen Rolle im Gesamtstoffwechsel und besonders in den Abbauvorgängen körperfremder Stoffe im Mittelpunkt der Betrachtung.

Es sind vereinzelte Fälle von Leberstörungen mitgeteilt worden, die im Verlauf der Behandlung mit BZ 55 und D 860 auftraten, doch ist die Frage, ob ein Zusammenhang angenommen werden darf, umstritten. Kritische Nachprüfungen haben es wahrscheinlich gemacht, daß zufälliges Zusammentreffen von Hepatitis oder anderen Hepatopathien mit der SH-Therapie eine hepatotoxische Wirkung derselben vorge täuscht hatte (zusammenfassend Haller u. Strauzenberg, Creutzfeld). Verständlicherweise richtete sich, als das Chlorpropamid eingeführt wurde, die Aufmerksamkeit der Kliniker auch auf die mögliche Beeinflussung der Leberfunktion.

Stewart et al. berichten über einen Fall, in dem während der Chlorpropamidbehandlung Ikterus und Nausea auftraten. Im Harn wurden Gallenfarbstoffe nachgewiesen. Dabei war die Stoffwechselkontrolle gut. Nach Abbruch der Behandlung kam es zu allmählicher Rückbildung des Krankheitsbildes. Bei mehreren anderen Patienten fanden sie im Verlauf der Behandlung ein Ansteigen der alkalischen Serumphosphatasewerte mit spontanem Absinken auf normale Werte nach einiger Zeit.

Daepfen et al. erwähnen 2 Fälle von Ikterus im Zusammenhang mit der Chlorpropamidtherapie; in einem Fall trat der Ikterus 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf und wurde als Retentionsikterus aufgefaßt, im anderen handelte es sich um

eine autoptisch bestätigte Leberzirrhose. Drei Fälle von Ikterus unter insgesamt 110 Patienten werden von Palmas - jedoch ohne nähere Angaben - mitgeteilt. Shlevin u. Mitarb. fanden unter insgesamt 176 Kranken zweimal (1,1 %) pathologische Ausfälle der Leberfunktionsproben (Takata, Thymol, Elektrophorese etc.).

Einen Anstieg der alkalischen Serumphosphatase unter Chlorpropamid beobachteten in 2 Fällen (3,3 %) nach längerer Verabreichung von 1000 mg Chlorpropamid pro Tag auch Cardonnet u. Mitarb. Hamwi et al. berichten über einen Zirrhotiker, bei dem das Leberleiden schon lange Zeit vor der Chlorpropamidbehandlung festgestellt worden war und bei dem unter der Behandlung eine palpatorische Vergrößerung der Leber und eine Verschlechterung der Funktionsproben verzeichnet wurden.

Canessa et al. beobachteten das Auftreten einer Gelbsucht vom cholangiolithischen Typ 18 Tage nach Behandlungsbeginn mit Chlorpropamid. Es handelte sich um einen 44jährigen Mann, ohne Leber- oder Gallenanamnese, der früher Insulin erhalten hatte und nach anfangs 2000 mg pro Tag auf eine tägliche Erhaltungsdosis von 500 mg Diabinese eingestellt war.

Vor Behandlungsbeginn waren die Leberfunktionsproben normal, das Cholecystogramm unauffällig. Das Krankheitsbild begann mit Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Dunkelfärbung des Urins und farblosen Stühlen. Es kam dann zu Ikterus und Vergrößerung der Leber. Nach Abbruch der Behandlung war das Krankheitsbild rückläufig. Die Autoren räumen die Möglichkeit ein, daß hier eine Hepatitis mit der Chlorpropamidtherapie zusammentraf, meinen aber, daß es sich wahrscheinlich um eine toxische Leberschädigung gehandelt hat.

Brown, Zoidis u. Spring referieren über 8 aus dem Schrifttum zusammengetragene Fälle von Ikterus unter Chlorpropamidbehandlung, und zwar aus einem Gesamtkrankengut

von 2000 Fällen (0,4 % !). In allen 8 Fällen trat die Gelbsucht innerhalb von 2 bis 5 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und war begleitet von Eosinophilie im Blutbild und einem Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum. Es dürfte nach Ansicht von Brown u. Mitarb. diesen klinischen Erscheinungen eine intracanaliculäre Stase in den Gallengängen zugrunde liegen. Dieselben Autoren teilen auch 3 eigene Fälle von Leberschädigungen unter insgesamt 49 mit Chlorpropamid behandelten Diabetikern (6,1 %) mit. In zwei Fällen bestand Gelbsucht, in einem fehlte die ikterische Hautverfärbung. Allen drei Fällen gemeinsam waren: Anstieg der alkalischen Serumphosphatase, pathologischer Ausfall verschiedener Leberfunktionsproben wie Takata-Ara, Thymol und Bromsulphalein, das Vorausgehen eines Exanthems, Auftreten der Symptome innerhalb einer bis sechs Wochen nach Behandlungsbeginn und bei Tagesdosen zwischen 500 und 1000 mg und das Abklingen der Erscheinungen nach Absetzen des Chlorpropamids. In allen drei Fällen wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Das Punktat des einen Falles zeigte eine geringe Gallestauung, Pigmentierung der Kupfer-Zellen, normale Leberstruktur ohne degenerative oder entzündliche Zeichen. In einem zweiten Fall war lediglich eine hydropische Schwellung der Nuclei zu sehen, und im dritten bestand eine erhebliche Cholestase. Charakteristisch war die oedematöse intracanaliculäre Obstruktion und zellige Infiltration der intrahepatischen Gallengänge. Die Autoren stellen eine Ähnlichkeit der Befunde mit den Leberschädigungen nach Chlorpromazin und Methyltestosteron fest.

Pathologische Leberfunktionsproben unter Chlorpropamid fand in 3 von 15 Fällen auch Duncan.

Interessant ist eine Beobachtung von Heinsen. Eine 63jährige Diabetikerin mit Hepatitis und schwerer Gelbsucht (Bilirubin 15 mg%), die früher täglich 40 Einheiten Depot-Insulin bekommen hatte, wurde trotz der Leberschädi-

gung auf Chlorpropamid in einer Tagesdosis von 500 mg umgestellt. Es kam unter der Behandlung zu einer komplikationslosen Rückbildung des Krankheitsbildes, ohne daß auf das Präparat verzichtet werden mußte. Die Serumlabilitätsproben waren nach 6 Wochen noch pathologisch, hatten sich aber innerhalb von weiteren 1 1/2 Monaten normalisiert.

Eger u. Reincke sprechen den Sulfonamiden und in besonders hohem Maße dem Chlorpropamid eine "nekrotrope Schutzwirkung" auf das Leberparenchym zu. Das bedeutet, daß diese Substanzen experimentell erzeugte Lebernekrosen hemmen oder gar verhindern können. Diese Schutzwirkung wurde zuerst von Eger für das Prontosil, in der Folge auch für BZ 55, D 860 und schließlich Chlorpropamid beschrieben. Für BZ 55 und D 860 fand auch v. Eickstedt eine Leberschutzwirkung. Eger u. Reincke haben die nekrotrope Schutzwirkung der drei Antidiabetika an Ratten mit dem Allylalkoholtest (Eger) untersucht und festgestellt, daß Chlorpropamid diese Eigenschaft in deutlich stärkerer Ausprägung besitzt als die beiden anderen Präparate. Nach 25 mg Chlorpropamid pro 100 g Körpergewicht sank das Ausmaß der experimentell gesetzten Leberschädigung um 26 %, was nach Angabe der Autoren etwa der Schutzwirkung von Cystein und Homocystein entspricht. Für die stärkere nekrotrope Wirksamkeit machen sie die chemische Struktur des Chlorpropamids verantwortlich, und zwar entweder das Chlorion oder die kürzere Seitenkette.

Den Widerspruch zwischen der Leberschutzwirkung im Tierexperiment und den zum Teil zitierten klinischen Beobachtungen einer Leberschädigung versuchen Eger u. Reincke damit zu erklären, daß möglicherweise die Leberschutzwirkung nur bei ungeschädigter Leber besteht, während bei einer bereits vorgeschädigten Leber der Schaden durch die Belastung erst manifest werden könne. Bedenkt man aber, daß Leberkranke mit Chlorpropamid und anderen SH-Präparaten ohne Verschlechterung der Leberbefunde behan-

delt wurden (Heinsen, Magyar, zit. b. Haller-Strauzenberg), so kann diese Erklärung nicht befriedigen.

Zur Frage der Lebertoxizität bestehen also widersprechende Ansichten. Einwandfreie Beweise sind bisher weder in der einen noch in der anderen Richtung erbracht worden.

Unter unseren Kranken befand sich einer mit bereits vor der Chlorpropamidbehandlung diagnostiziertem Verschluß-ikterus, der unter der Behandlung klinisch Verschlechterung zeigte und auf Insulin umgestellt wurde. Der Fall läßt natürlich keine Schlußfolgerungen zu. Die Ergebnisse der Leberfunktionsproben unter der Therapie waren in allen Fällen unauffällig.

Die folgende Tabelle (S. 43) zeigt die Leberteste von 25 wahllos herausgegriffenen Patienten nach langdauernder Behandlung mit Diabinese.

Normale Leberfunktionsproben, z.T. bei mehrmaligen Kontrollen, fanden u.a. Blöch u. Lenhardt, Alvi u. McLean, Cardonnet et al., Downie et al., Esman, Gerauer, Granville-Grossman et al., Grant u. Boyd, Jackson u. Oakley, Milani u. Padovan, Sison et al. und Sugar et al.

Nr.	Behandlungs- dauer		Urin Ubg.	g % Ges. Eiw.	Taka- ta	Thy- mol	Bili- rub. unter 1 mg%	BGT	Brom- thalein
1	2	2	Ø	8,1	Ø	3,8	"	12,2	Ø
2	2	6	Ø	6,9	Ø	1,8	"	10,2	Ø
3	2	3	Ø	6,6	Ø	4,2	"	11,5	Ø
4	2	8	Ø	6,1	Ø	1,2	"	12,2	Ø
5	2	8	Ø	6,3	Ø	2,4	"	7,4	Ø
6	2	6	Ø	6,9	Ø	2,4	"	10,2	Ø
7	2	1	Ø	6,5	Ø	11,0	"	8,4	Ø
8	2	3	Ø	6,8	Ø	6,4	"	12,2	Ø
9	2	7	Ø	7,0	Ø	7,0	"	10,6	Ø
10	2	1	Ø	6,8	Ø	11,0	"	10,4	Ø
11	1	11	Ø	7,0	Ø	12,0	"	11,6	Ø
12	2	4	Ø	6,9	Ø	4,3	"	12,6	Ø
13	2	-	Ø	6,5	Ø	11,8	"	9,4	3,8
14	2	2	Ø	6,6	Ø	2,5	"	12,2	Ø
15	2	1	Ø	7,2	Ø	8,4	"	10,6	Ø
16	2	5	Ø	7,0	Ø	11,0	"	11,4	Ø
17	1	9	Ø	7,4	Ø	8,2	"	12,8	Ø
18	2	-	Ø	6,9	Ø	9,2	"	11,2	2,8
19	2	6	Ø	7,4	Ø	9,7	"	9,8	Ø
20	2	4	Ø	7,9	Ø	7,0	"	10,2	Ø
21	2	3	Ø	7,5	Ø	9,4	"	12,6	Ø
22	2	1	Ø	7,2	Ø	9,1	"	10,4	Ø
23	2	9	Ø	6,6	Ø	3,8	"	11,8	Ø
24	2	5	Ø	7,0	Ø	9,8	"	12,4	4,2
25	1	11	Ø	6,9	Ø	4,3	"	10,6	Ø

d. Alkoholunverträglichkeit

Auffällige Reaktionen nach Alkoholgenuss BZ 55-behandelter Patienten wurden 1956 erstmals von Bertram u. Mitarb. beobachtet. Sie zeigten eine Ähnlichkeit mit dem zuerst von Hald u. Mitarb. beschriebenen "mal rouge" nach Antabus. Büttner erzeugte bei gesunden Versuchspersonen durch gleichzeitige Verabreichung von D 860 und Äthylalkohol einen ähnlichen Zustand, den er als "Sulfonylharnstoff-Äthanol-Reaktion (S.A.R.)" bezeichnete und den er - wie es auch für Antabus geschah - auf eine Anhäufung von Acetaldehyd im Blut zurückführte. Auch Dolger beschrieb diesen Zustand nach D 860, Heinsen nach BZ 55.

Das Syndrom wird von Büttner folgendermaßen beschrieben: wenige Minuten nach der Alkoholaufnahme kommt es zu einer Tachykardie, Tachypnoe, Rötung des Gesichts, des Halses und der oberen Thoraxpartien, Hitzegefühl im Kopf, Pulsieren der Halsgefäße, conjunctivaler Injektion, einer Tendenz zu Absinken des Blutdrucks, besonders des diastolischen. Der Höhepunkt der Erscheinungen ist etwa 30 Minuten nach Beginn erreicht, nach 60 Minuten kommt es zum Abklingen mit Übelkeitsgefühl und Müdigkeit als Nacherscheinungen. Das Bild tritt in unterschiedlicher Intensität auf, und es können auch nur einige der Symptome alleine vorhanden sein.

Büttner findet eine signifikante Korrelation zwischen Pulsfrequenz und Höhe des Blutacetaldehyds. Die Rollen, die Histamin und Serotonin möglicherweise dabei spielen könnten, sind ungeklärt. Auch ist nicht sicher zu entscheiden, ob die Acetaldehydvermehrung durch eine Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf Enzyme in den Äthanol- und Acetaldehydoxydationsvorgängen entsteht (Büttner, Canessa u.a.).

Büttner sah die S.A.R. bei Diabetikern und nach langdauernder D 860-Medikation weniger deutlich ausgeprägt als bei gesunden Personen.

Von mehreren Autoren wurden solche Reaktionen auch nach

Chlorpropamid mitgeteilt, und es hat den Anschein, daß sie hier sogar häufiger sind. Nach Büttner treten sie nach Chlorpropamid und nach D 860 häufiger auf als nach BZ 55.

De Salcedo u. Borges beobachteten bei einigen mit Chlorpropamid behandelten Fällen starke Kopfschmerzen nach Genuß von Wein, die nach Sperrung der Alkoholaufnahme nicht mehr auftraten. Signorelli fand ähnliche Erscheinungen bei 8 Patienten, die er ebenfalls mit Weingenuß während der Mahlzeiten in Zusammenhang brachte, da diese Nebenreaktionen bei Vergleichspersonen, die keinen Alkohol aufgenommen hatten, fehlten. Durch diese Beobachtung angeregt, führte er einen Test mit 8 %igem Äthylalkohol durch. Er konnte bei derart geprüften Kranken Wärmeempfindungen und Erröten des Gesichts (Flush) mit Schwindelsensationen provozieren. Puls und EKG waren ohne Besonderheiten, der arterielle Blutdruck zeigte ein Absinken um durchschnittlich 10 mm Hg.

Flush, Hitzegefühl und Tachypnoe nach Alkoholaufnahme unter Chlorpropamidbehandlung bestätigten auch Daepfen u. Mitarb. in 8 Fällen, und auch sie konstatierten die Ähnlichkeit mit der Antabusreaktion.

Landabure et al. fanden Alkoholunverträglichkeit mit Flush in 2 Fällen, Hofstetter u. Jacottet in 4, Cardonnet et al. in 9, Esman et al. in 3, Blösch u. Lenhardt in 46, Downie et al. in 3, Canessa et al. in 10 und Gerauer in 2 Fällen. Unter unseren Kranken kam kein Fall von Alkoholreaktion zur Beobachtung.

Der Flush wird im allgemeinen als Ausdruck einer metabolisch bedingten Vasodilatation der Gefäße in den oberen Körperabschnitten angesehen (Landabure u.a.). Ein ähnliches Bild kann mit Nicotinsäure erzeugt werden.

e. Hypoglykämische Reaktionen

Hypoglykämien nach BZ 55 und D 860 sind selten beschriebene Nebenwirkungen (Creutzfeld). Immerhin sind einige schwere Schockzustände mit Paresen usw. mitgeteilt worden (Literatur b. Creutzfeld). Sie kamen vor allem zu Beginn der SH-Therapie vor, meistens bei Umstellung von Insulin auf perorale Antidiabetica. Als Ursache muß man die damals noch ungenügende Erfahrung in der Dosierung ansehen. Nach Hamwi et al. sind hypoglykämische Reaktionen nach Chlorpropamid häufiger als nach D 860, was wahrscheinlich auf der stärkeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit der Diabinese beruht. Abgesehen von dem typischen klinischen Bild des Schocks, können sich hypoglykämische Episoden in Schwindelsensationen, Angstzuständen, Schweißausbrüchen und Heißhunger äußern. Beweisend ist das Auftreten dieser Symptome, verbunden mit abnorm niedrigen Blutzuckerwerten.

Ein bekanntes Kriterium für hypoglykämische Zustände ist die prompte Besserung nach Kohlehydratzufuhr.

Jackson u. Oakley fanden hypoglykämische Zeichen in 15 Fällen (11,9 %), Hamwi in 3 (5,5 %), Sugar et al. in 4 (4,2 %), Shlevin et al. in 2 (1,1 %), Landabure et al. in 4 (3 %) und Hofstetter u. Jacottet in einem Fall (2,4 %). Sison u. Mitarb. beobachteten während hypoglykämischer Zustände dreimal Gangstörungen, dreimal Speichelfluß und zweimal Heißhunger.

Leichte hypoglykämische Reaktionen haben in mehreren Fällen Duncan und Esman et al. nach Chlorpropamid-Tagesdosen von mehr als 500 mg gesehen.

In unserem Krankengut wurde bei keinem Fall eine Hypoglykämie bemerkt.

Als Ursache der Hypoglykämien kommen wohl meistens Überdosierungen, insbesondere bei der Umstellung von anderen Mitteln, in Betracht. Andererseits ist auch die Tatsache zu berücksichtigen, daß manche Diabetesformen auch ohne besondere Belastungen zu stärkeren Blutzuckerschwankungen neigen.

f. Hämatopoetisches System

Die Erfahrung, daß Sulfonamide in einigen Fällen zu schweren Störungen der Hämatopoese geführt haben, hatte eine eingehende Prüfung dieser Antidiabetica auf etwaige Nebenwirkungen auf das Blutbild hin zur Folge. Bei der Beurteilung war jedoch in Rechnung zu stellen, daß der Diabetes mellitus selbst Blutveränderungen bewirken kann, insbesondere die Thrombocyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren betreffend. Diese Veränderungen wie auch die diabetische Permeabilitätsstörung der Gefäßwand sind Ursache der nicht ganz seltenen, meist aber "subklinischen", hämorrhagischen Diathese der Diabetiker (Stich, Marx u. Ehrhardt). Es sei hier auch das in seiner Häufigkeit unterschiedlich beurteilte Zusammentreffen von Diabetes mit Anämie, besonders der Perniziosa, erwähnt.

Im Zusammenhang mit Nadisan- und Rastinonbehandlung sind Thrombopenie, Agranulocytose, Eosinophilie beschrieben worden (Lit. b. Haller-Strauzenberg und bei Creutzfeld), doch sind diese Vorkommnisse insgesamt sehr selten.

Äußerst gering sind auch die bisher mitgeteilten hämatopoetischen Nebenwirkungen des Chlorpropamids. Kontrolluntersuchungen des peripheren Blutbilds sind von fast allen Prüfern durchgeführt worden.

Wir fanden unter unseren Kranken in 6 Fällen signifikante Veränderungen des Blutbildes. Bei 5 Patienten fiel ein Absinken der Lymphocyten auf und in einem Fall eine erhebliche Leukopenie, die aber durch eine neben dem Diabetes bestehende Paltauf-Sternbergsche Krankheit bedingt sein dürfte. Das rote Blutbild zeigte keine Abweichung vom Ausgangswert.

Ho Yuen stellte gelegentlich subnormale Thrombocytenwerte fest, die aber nicht mit der Behandlung in Beziehung gebracht werden können, da Ausgangswerte fehlten. Vonseiten der roten und weißen Blutelemente konnten von Ho Yuen keine Veränderungen nachgewiesen werden.

Einen Fall von Leukopenie (2500 Leukocyten), verbunden mit Haarausfall, beschrieben Sugar u. Mitarb. nach Chlorpropamiddosen von 2000 mg täglich. Die Erscheinungen gingen nach Abbruch der Behandlung zurück.

Walker will sogar in 18 Fällen (52% !) eine Abnahme der Leukocyten, davon dreimal auf Werte unter $4000/\text{mm}^3$ gesehen haben. 2 Fälle von Leukopenie (1,6 %) wurden von Landabure et al. verzeichnet. Blöch u. Lenhardt beobachteten in einigen Fällen eine Senkung der Granulocyten.

Normale Blutbildverhältnisse bei Kontrolluntersuchungen fanden Alvi u. McLean, Esmen, Granville-Grossman et al., Hamwi, Jackson u. Oakley, Palmas, de Ritis et al., Shlevin u.a.

g. Niere

Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Chlorpropamid ist bisher nicht beobachtet worden.

Bei unseren Fällen ergaben Kontrolluntersuchungen des Harnstatus unauffällige Ergebnisse. Zwei Kranke mit diabetischer Nephropathie konnten auf Chlorpropamid ohne Schwierigkeiten eingestellt werden.

Haller u. Strauzenberg empfehlen, bei Nephropathie dem D 860 gegenüber dem BZ 55 den Vorzug zu geben, da nach letzterem Verschlechterungen der Nierenfunktion mitgeteilt wurden. Smith u. Dube beschrieben einen Fall mit vorübergehender Oligurie im Verlaufe der Chlorpropamidbehandlung, die trotz Fortsetzung der Therapie rückgängig war. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Oligurie renal oder extrarenal bedingt war.

Harnstatuskontrollen waren bei allen Autoren ohne signifikante Veränderungen.

h. Sonstige Nebenwirkungen

Schwindel ist hin und wieder zur Beobachtung gekommen, ohne daß er als hypoglykämisches Zeichen hätte gedeutet

werden können. Ho Yuen fand Schwindelsensationen in 7 und Müdigkeit in 2 Fällen, Stewart et al. einen Fall mit Schwindel und Müdigkeit ohne hypoglykämische Blutzuckerwerte. Auch Cardonnet et al. berichten über 2 Patienten mit Schwindelempfindungen auf Chlorpropamid hin. Ähnliches wird von Smith u. Dube mitgeteilt.

Eine weitere einmalige beschriebene Nebenerscheinung sind muskuläre Schwächezustände, zumeist in den Extremitäten, ohne nachweisbare Veränderungen des Mineralhaushalts (normaler Kaliumspiegel im Serum etc.). Sugar et al. fanden derartige Beschwerden in 7 Fällen (15,5 %), Canessa et al. in 14 Fällen (17,5 %), Smith u. Dube in 3 Fällen (7,3 %) und Sison et al. in 13 Fällen (25,4 %). Dieses Schwindelgefühl war nicht von hypoglykämischen Blutzuckerwerten begleitet und zeigte auf Glukoseverabreichung keine Besserung. In diesem Zusammenhang sei auf die Untersuchungen von Gerstenberg u. Mitarb. verwiesen, die im Tierversuch bei hohen Dosen von D 860 eine Depression polysynaptischer Reflexe des Rückenmarks feststellten.

Cardiovasculäre Störungen sind in einzelnen Fällen beobachtet worden, am häufigsten in Form "praecordialer" oder substernaler Schmerzparoxysmen, "Beklemmungs"empfindungen, "Herzklopfen". Daeppen u. Mitarb. schildern Brustbeklemmungen in 4 Fällen (6,5 %), Sugar et al. in 8 Fällen (11,4 %), Hofstetter u. Jacottet in 4 Fällen (9,5 %).

Cardonnet et al. stellten in 2 Fällen Blutdruckanstiege nach Chlorpropamid fest. Sugar u. Mitarb. fanden in allen ihren Fällen mit cardiovasculären Beschwerden im EKG Zeichen einer Koronarerkrankung; zwei ihrer Patienten erlitten später einen Myokardinfarkt.

Einen Fall von Zyanose beschreibt Landabure; sie verschwand nach Reduzierung der Chlorpropamiddosis.

Auch zentralnervöse Symptome wurden, wenn auch extrem selten, mitgeteilt. 4 Patienten in Daeppens Krankengut und 2 aus dem von Hofstetter u. Jacottet zeigten Somnolenz.

Drei Kranke von Cardonnet hatten Kopfschmerzen, ohne daß dieses Symptom einer bestimmten Gruppe (hypoglykämisch, cardiovascular o.a.) hätte zugerechnet werden können.

Jackson u. Oakley beobachteten bei zwei Patienten, deren Psychosen bekannt waren, unter Chlorpropamid das akute Einsetzen einer depressiven Phase. Hamwi u. Mitarb. berichten über einen nach Chlorpropamidgabe aufgetretenen Verwirrtheitszustand bei einem Kranken mit länger bestehender schwerer zerebraler Atherosklerose.

Eine Abnahme der Radiojodaufnahme der Schilddrüse wurde in 6 Fällen von Sugar u. Mitarb. festgestellt, in einigen Fällen auch von Hamwi et al. Klinische Zeichen einer Hypothyreose fehlten.

Hamwi et al. sahen gelegentlich unter Chlorpropamid ein Absinken des Cholesterinspiegels im Serum und führten diesen Befund auf ein direktes Eingreifen des Präparates in den Fettstoffwechsel zurück. Hamwi untersuchte auch die Wirkung von Chlorpropamid auf die Nebennierenrindenfunktion, indem er die 24-Stunden-Ausscheidung der 17-Hydroxysteroiden und der 17-Ketosteroiden im Harn bestimmte. Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen. Auch eine Wirkung auf die Gonadenfunktion wird von Hamwi et al. verneint.

III. BH 104

A. Chemie und Pharmakologie

BH 104 ist eine blutzuckersenkende Substanz aus der Sulfonylharnstoffreihe, die von Boehringer & Soehne/Mannheim entwickelt wurde. Bei Prüfung der akuten Toxizität, gemessen an der LD 50 von BZ 55, ist BH 104 4,6 mal toxischer, aber beim Menschen mindestens 8-fach wirksamer. Zur Ermittlung der chronischen Toxizität wurden Dosen von 50, 100 und 250 mg/kg täglich an Ratten verfüttert. Nach einer Beobachtungszeit von über 20 Wochen waren keine pathologischen Veränderungen des Blutbildes und der Leberteste aufgetreten. In der Leber kam es unter BH 104 zu keiner Glykogenverminderung. Der blutzuckersenkende Effekt nach peroraler Gabe war am Tier 100 mal stärker als bei BZ 55. Die Schwellendosis, die am nüchternen und stoffwechselgesunden Menschen peroral noch eine Senkung des Blutzuckers hervorruft, ist bei BZ 55 und bei D 860 1 g pro Versuchsperson, das sind ca. 15 mg/kg. Beim BH 104 sind 125 mg der Einzeldosis oder im Durchschnitt 2 mg/kg signifikant wirksam.

mg BH 104 pro Versuchsperson oral	Blutzuckersenkung in % vom Ausgangswert
125	20 %
250	26 %
500	34 %

Die Halbwertszeit für BH 104 beträgt im Mittel 13 Stunden, bei einer durchschnittlichen Schwankungsbreite von 10-18 Stunden.

B. Klinische Ergebnisse

a) Gesamtheit der Fälle

Mit dem Präparat BH 104 wurden insgesamt 50 Patienten behandelt.

Von ihnen konnten 30 Patienten (60 %) erfolgreich eingestellt werden; 20 Fälle (40 %) waren Versager.

Unter den 50 Patienten waren 20 Männer und 30 Frauen. 2 Kranke waren zwischen 40 und 50 Jahre alt, 17 zwischen 51 und 60 Jahre, 18 zwischen 61 und 70 und 13 zwischen 71 und 80 Jahre alt.

22 Patienten hatten Übergewicht, 25 Normgewicht und 3 Untergewicht (nach der Brocaschen Formel berechnet). In 25 Fällen war bis zu Behandlungsbeginn ein Diabetes nicht bekannt, 12 Patienten hatten ihre Krankheit seit 1 bis 5 Jahren, 8 Patienten seit 5 bis 10 Jahren und 5 länger als 10 Jahre.

2 Patienten mit vorher bekanntem Diabetes waren bisher unbehandelt gewesen, 6 hatten nur Diät erhalten. Mit Insulin vorbehandelt waren 9 Patienten, davon einer weniger als 1 Jahr lang, 3 zwischen einem und 5 Jahre und 5 mehr als 5 Jahre lang.

3 Patienten bekamen vorher BZ 55 und 3 Patienten D 860. Ein Patient war mit "Tabletten" behandelt worden, deren Namen ihm nicht bekannt war.

Die Einstellung auf BH 104 wurde in 26 Fällen mit Insulin eingeleitet, in 3 Fällen wurden zuerst andere perorale Substanzen, und zwar zweimal D 860 und einmal BZ 55, gegeben. In 21 Fällen behandelten wir sofort mit BH 104.

Die Anfangsdosis betrug bei 37 Patienten 6 Tabletten (300 mg), bei 7 Patienten 5 Tabletten (250 mg), bei 5 Patienten 4 Tabletten (200 mg) und bei einem Patienten 3 Tabletten (150 mg).

Von den mit BH 104 erfolgreich eingestellten Diabetikern bekamen 10 eine Erhaltungsdosis von 3 Tabletten (150 mg), 15 eine von 2 Tabletten (100 mg) und 5 eine von 1 Tablette (50 mg).

Die Stoffwechselausgangslage vor Beginn der BH 104-Behandlung verhielt sich in den verschiedenen Fällen folgendermaßen:

In 4 Fällen bestand eine Tageszuckerausscheidung im Urin von mehr als 50 g, in 3 Fällen von 20-50 g, in 13 Fällen von 10-20 g, in 22 Fällen unter 10 g und in 8 Fällen wurde überhaupt kein Zucker im Harn ausgeschieden. Abnahme bzw. Verschwinden des Harnzuckers nach BH 104 war in 27 Fällen zu verzeichnen, in 5 Fällen war die Ausscheidung unverändert, in 4 Fällen war die Harnzuckerausscheidung erhöht und in 6 Fällen war die Abnahme des Harnzuckers auf Insulin zurückzuführen.

Bei 5 Patienten lag der Blutzuckerspiegel vor der Behandlung (Höchstwert) über 300 mg%, bei 12 Patienten zwischen 200 und 300 mg%, in 23 Fällen zwischen 150 und 200 mg% und in 10 Fällen unter 150 mg%.

35 Patienten zeigten nach BH 104 Absinken bzw. Normalisierung des Blutzuckers, 15 Patienten keine Änderung, 1 Patient eine Erhöhung der Blutzuckerwerte und in 9 Fällen muß die Besserung des Blutzuckers auf Insulin zurückgeführt werden.

Unter der Behandlung aufgetretene Veränderungen der Serumproben, die durch eine zusätzliche Erkrankung nicht erklärt werden konnten, wurden insgesamt viermal beobachtet. In einem Fall bestand ein pathologischer Ausfall der Takata-Reaktion einige Tage nach Behandlungsbeginn mit BH 104. Vor der Umstellung war die Probe normal.

In 3 Fällen wurden Erhöhungen der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum (SGPT) im Verlauf der BH 104-Therapie gefunden.

Im Blutbild konnten bei keinem Fall eindeutige Veränderungen gesehen werden. Auch regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Urins verliefen unauffällig.

In 11 Fällen (22 %) kamen Nebenwirkungen stärkeren Ausmaßes zur Beobachtung, wobei manche Patienten mehrere Symptome gleichzeitig zeigten.

Am häufigsten waren Erscheinungen gastrointestinaler Unverträglichkeit. Geschmacksstörungen wurden 2 mal,

Appetitlosigkeit 5 mal, Übelkeit und Magendruck je 6 mal angegeben, Erbrechen und Durchfälle wurden je 5 mal beobachtet. Schwächezustände wurden zweimal und Schwindel ebenfalls zweimal geklagt, ohne daß hypoglykämische Blutzuckerwerte festgestellt werden konnten.

Unangenehme Herzsensationen wie Herzklopfen und Beklemmungsgefühl traten nur in einem Fall auf.

Wegen dieser störenden Nebenwirkungen mußte das Präparat in 8 Fällen abgesetzt werden.

b) Versagerfälle

Von den 20 Versagern waren 10 Patienten männlichen und 10 weiblichen Geschlechts.

9 Personen hatten Übergewicht, 10 Norm- und 1 Untergewicht.

In 9 Fällen handelte es sich um Neuerkrankungen, in einem Fall bestand der Diabetes seit weniger als 5 Jahren, in 6 Fällen seit 5-10 Jahren und in 4 Fällen länger als 10 Jahre.

7 Patienten waren vorher mit Insulin, einer mit BZ 55 und 2 mit "Tabletten" (Name unbekannt) behandelt gewesen. Von den 7 mit Insulin Vorbehandelten hatten 3 weniger als 5 Jahre und 4 über 5 Jahre lang Insulin bekommen.

4 Kranke hatten vor Behandlungsbeginn eine tägliche Harnzuckerausscheidung von mehr als 50 g, 3 schieden zwischen 20-50 g, 3 zwischen 10 und 20 g und je 5 weniger als 10 g oder überhaupt keinen Zucker aus.

5 Fälle hatten vor BH 104 Blutzuckerwerte von über 300 mg%, 6 solche von 200-300 mg%, 6 von 150-200 mg% und 3 Fälle Werte von weniger als 150 mg%.

In 12 Fällen war das Versagen durch unzureichende Stoffwechsellaage und in 8 Fällen durch Nebenwirkungen bedingt.

C. Diskussion

Da das Präparat BH 104 klinisch bisher nicht geprüft wurde, stehen Vergleichszahlen nicht zur Verfügung. Unser Untersuchungsmaterial ist zahlenmäßig recht gering, so daß die Ergebnisse mit entsprechender Skepsis und Vorbehalten zu betrachten sind. Immerhin haben sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß die Substanz eine gute Wirksamkeit, aber auch eine hohe Toxizität bzw. Unverträglichkeitsquote besitzt.

24 % aller Fälle versagten aufgrund negativer Stoffwechselkontrolle. 22 % aller Fälle wiesen stärkere Nebenwirkungen auf und in 16 % aller Fälle mußte das Präparat wegen der schlechten Verträglichkeit abgesetzt werden.

Insgesamt konnten also 40 % aller Fälle mit dem Präparat nicht behandelt werden.

In 60 % der Fälle war eine Einstellung möglich, wobei leichtere Nebenwirkungen, die spontan abklangen, nicht gesondert erfaßt wurden.

Da unter den behandelten Patienten sich keine jüngeren oder jugendlichen Individuen befanden, sondern fast alle Kranken über 50 Jahre alt waren, konnte eine Korrelation zwischen Erfolg und Lebensalter nicht untersucht werden.

Im Hinblick auf das Geschlecht fand sich ein Überwiegen der Männer unter den Versagern (Männer zur Hälfte Versager, Frauen ein Drittel).

Von den Neuerkrankungen, d.h. denjenigen Kranken mit erstmals festgestelltem Diabetes, waren 36 % Versager. Demgegenüber betrug der Anteil an Versagern bei denjenigen Patienten mit mehr als 5 Jahre bekanntem Diabetes 69,2 %.

Die bisher unbehandelten und die nur auf Diät eingestellten Fälle sprachen alle auf BH 104 an. Unter den mit Insulin vorbehandelten Diabetikern waren dagegen 77,7 % Versager. Eine Aufschlüsselung der insulinbehandelten Fälle nach Dauer und Höhe der Medikation erscheint wegen der geringen Anzahl wenig ergiebig.

Alle diejenigen Fälle mit einer täglichen Urinzucker-ausscheidung von mehr als 20 g konnten mit BH 104 nicht erfolgreich behandelt werden (100 % Versager), wogegen bei denjenigen mit 10-20 g im Tagesurin 23,1 % und bei denen mit weniger als 10 g Zucker im Tagesurin 22,7 % Versager waren.

Allerdings waren von den 8 Patienten ohne Zuckeraus-scheidung 5 (62,5 %) Versager.

Der Versageranteil bei den Fällen mit Blutzuckerwerten über 200 mg% betrug 64,7 % gegenüber 27,3 % bei denjenigen mit Blutzuckerwerten unter 200 mg%.

Diese Zahlen deuten darauf hin, daß die Prognose für eine erfolgreiche Behandlung mit BH 104 mit zunehmender Erkrankungsdauer (und entsprechend mit der vorausgegangenen Therapie) schlechter wird. Die Prognose wird umso ungünstiger, je schlechter die Stoffwechselausgangslage, d.h. je höher der Blutzuckerspiegel und die Harnzuckerausscheidung ist.

Auffallend ist die schlechte Verträglichkeit, d.h. die hohe Frequenz von Nebenwirkungen mit BH 104. Ungefähr dreimal häufiger als bei Chlorpropamid mußte die Behandlung wegen der Unverträglichkeit abgebrochen werden (16 % gegenüber 5,8 %). Die Art der Nebenwirkungen läßt annehmen, daß diese nicht auf Überdosierung oder auf allergischer Reaktion beruhen, sondern in der besonderen chemischen Struktur der Substanz zu suchen sind.

IV. Vergleichende Beurteilung der peroralen Antidiabetika

Fast alle Autoren, die das Chlorpropamid klinisch geprüft haben, konnten feststellen, daß die Zahlen der mit dem Präparat erfolgreich Behandelten nicht geringer sind als die Erfolge mit BZ 55 und D 860. Die erforderlichen Dosen liegen bei Chlorpropamid erheblich niedriger und die Toxizität der Substanz ist nicht größer als bei den anderen Präparaten.

Auch unsere Befunde bestätigen dies. Vergleichend werden 300 mit BZ 55 und D 860 behandelte Fälle aus der Erlanger Klinik herangezogen, über die 1958 Schricker berichtet hat, und schließlich auch die 1960 von Schricker mitgeteilten Ergebnisse der Therapie mit N-Butyl-Biguanid W 37.

Von 300 Patienten wurden 182 mit Nadisan und 118 mit Rastinon behandelt. Bei insgesamt 196 Fällen (65,3 %) konnte eine erfolgreiche Einstellung erreicht werden, 78 Fälle (26 %) waren Versager und 26 Fälle (8,7 %) wurden auf eine Kombinationsbehandlung mit Insulin eingestellt.

Von 103 mit Diabinese behandelten Fällen waren 67 (65 %) erfolgreich eingestellt und insgesamt 36 (34,9 %) Versager; dabei wurden als Versager alle Fälle gezählt, die nicht mit Diabinese allein (!) gut einstellbar waren.

Die Zahlen zeigen auffallende Ähnlichkeit.

Schricker konnte einen großen Teil der Patienten mit Erhaltungsdosen von 500 mg und sogar in einigen Fällen 250 mg pro Tag Nadisan einstellen; bei Rastinon lagen die Erhaltungsdosen im Mittel um 50-100 % höher. Andere Autoren benötigten jedoch wesentlich höhere Dosen (u.a. Gerauer).

Von den gut mit Diabinese eingestellten Fällen bekamen 74,6 % eine tägliche Erhaltungsdosis von 250 mg. Nur 11,9 % bekamen 500 mg und 7,4 % 125 mg als Tagesdosis.

Das heißt, daß auch an der Erlanger Klinik Chlorpropamid in signifikant niedrigerer Dosis als Nadisan und Rastinon verabreicht wurde.

Mit dem N-Butyl-Biguanid W 37 war erfolgreiche Einstellung in 33 % der Fälle möglich. 54 % insgesamt versagten, davon 17 % vollkommen, und der Rest mußte kombiniert behandelt werden.

Von den mit Rastinon und Nadisan behandelten Kranken unter 35 Jahren waren 73 % Versager, von denjenigen über 35 Jahren 22,2 %. Es findet sich also auch im Hinblick auf die Korrelation zwischen Wirksamkeit und Lebensalter Übereinstimmung. Bei dem Biguanid W 37 fand Schricker unter 9 jugendlichen Diabetikern nur einmal einen überzeugenden Therapieerfolg.

Auch die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Krankheitsdauer und früherer Insulinbehandlung ist den SH-Präparaten Nadisan, Rastinon und Diabinese gemeinsam.

Nebenwirkungen traten bei den Nadisan-Rastinon-Fällen in 12,3 % der Fälle auf, bei unseren Diabinesepatienten in 5,8 %.

Dieser Befund steht in Widerspruch mit der Meinung Creutzfelds, daß Nebenwirkungen bei Chlorpropamid wesentlich häufiger und die Verträglichkeit schlechter sei als bei D 860 und BZ 55.

Bei W 37 fand Schricker nach Überschreiten einer bestimmten Dosis (etwa 300 mg) regelmäßig Beschwerden vonseiten des Magendarmsystems. Biopsisch konnten in einigen Fällen entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut histologisch nachgewiesen werden.

Allergische Reaktionen waren nach BZ 55 (6 %) häufiger als bei den D 860-Fällen (3,5 %). Von vielen Autoren wird generell vom BZ 55 eine höhere Frequenz der Nebenwirkungen behauptet als für das D 860 (Lit.b. Creutzfeld).

Das Präparat BH 104 weist nach unseren klinischen Ergebnissen von den Sulfonylharnstoffpräparaten die schlechteste Verträglichkeit auf. Dabei entspricht seine Wirksamkeit - soweit sich das zur Zeit beurteilen läßt - ungefähr derjenigen von Chlorpropamid.

In der Literatur liegen die Erfolgsquoten für BZ 55 und D 860 im Mittel zwischen 40 und 60 %, nach strengen Maßstäben, d.h. unter ausschließlicher Berücksichtigung der guten Erfolge und Nichteinbeziehen von mit Diät allein einstellbaren Fällen, um 20-25 % (Haller-Strauzenberg, Constam, Duncan u. Baird, Creutzfeld u.a.).

Die Erfolgsquoten für Chlorpropamid liegen nach den Literaturberichten um 60 - 80 % und nach strengen Maßstäben (s.o.) um 40 - 50 %.

Bei der vergleichenden Beurteilung der Antidiabetica ist noch einmal auf die Wirksamkeit des Chlorpropamids bei Carbutamid- und Tolbutamidversagern hinzuweisen, die bis jetzt noch nicht befriedigend erklärbar ist.

Da repräsentative Zahlen von Chlorpropamid-Spätversagern noch ausstehen, sind diese Erfolge mit entsprechender Zurückhaltung zu beurteilen.

Im folgenden Schema sollen die wesentlichen Eigenschaften der verschiedenen oralen Substanzen stark vereinfacht angedeutet werden.

<u>Präparat</u>	<u>Wirksamkeit</u>	<u>Toxizität</u>
P 607	+++	o
D 860	++	o
BZ 55	+++	+
BH 104	+++	++
W 37	+	+

V. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt eine kritische Auswertung klinischer Ergebnisse der peroralen Diabetesbehandlung.

Sie wird mit einem kurzen Überblick über Geschichte und Indikation eingeleitet.

103 Diabetiker wurden mit p-Chlorbenzolsulfonyl-n-propylharnstoff (Chlorpropamid, P 607, Diabinese) behandelt, 50 Diabetiker mit BH 104.

Für Chlorpropamid war die Erfolgsquote 65 % und der Versageranteil 35 %. In 5,8 % der Fälle mußte das Präparat wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Sie bestanden in gastrointestinaler Unverträglichkeit und in allergischen Hauterscheinungen.

Es wurden Abhängigkeiten zwischen Wirksamkeit einerseits und Lebensalter, Krankheitsdauer, Dauer und Höhe vorausgegangener Insulinbehandlung und der Stoffwechselausgangslage andererseits wahrscheinlich gemacht und weitgehend Übereinstimmung mit Literaturberichten festgestellt.

Die Anfangsdosis liegt in der Mehrzahl der Fälle bei 1,0 g, die Erhaltungsdosis bei 0,25 g Chlorpropamid pro die.

Bei BH 104 betrug der Anteil der Erfolge 60 %, derjenige der Versager 40 %. Dabei war in 16 % aller Fälle das Versagen durch Unverträglichkeit bedingt. Die Nebenreaktionen betrafen hauptsächlich den Magendarmtrakt.

Auch die Wirksamkeit von BH 104 scheint von Krankheitsdauer, vorausgegangener Behandlung und Stoffwechsellaage abhängig zu sein.

Bei der vergleichenden Beurteilung von Tolbutamid, Carbutamid, Chlorpropamid, BH 104 und dem Biguanid W 37 (Untersuchungsmaterial der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen) ergibt sich für Chlorpropamid die stärkste blut-

zuckersenkende Wirksamkeit (gleiche Aktivität wie BZ 55 bei erheblich niedrigerer Dosierung). BH 104 besitzt von den Sulfonylharnstoff-Präparaten die höchste Toxizität. W 37 ist im Vergleich zu den SH-Derivaten für sich wenig wirksam und ist ebenfalls mit einer relativ hohen Toxizität behaftet. Es kommt in niedriger Dosierung für die Kombinationsbehandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffderivaten in Frage.

Abbildungen (Chlorpropamid)

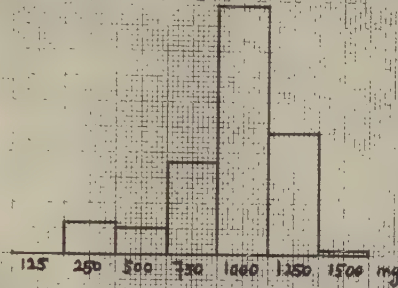
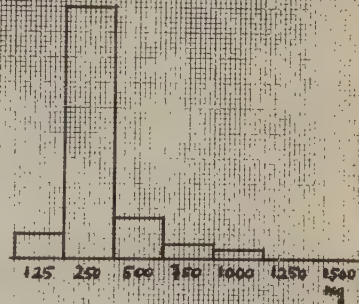


Abb. 1: a). Anfangsdosen



b). Erhaltungsdosen

Fälle

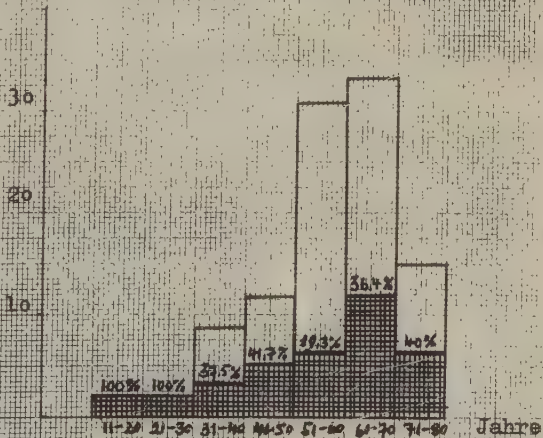


Abb. 2: Altersverteilung unserer Fälle

kariert: Versager (darüber prozentualer Anteil)

Abbildungen (Chlorpropamid)

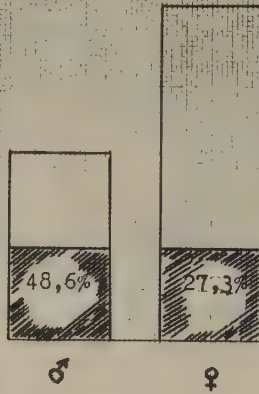


Abb.3: Geschlechtsverteilung unserer Fälle
schraffiert: Versager (mit prozentualen Anteil)

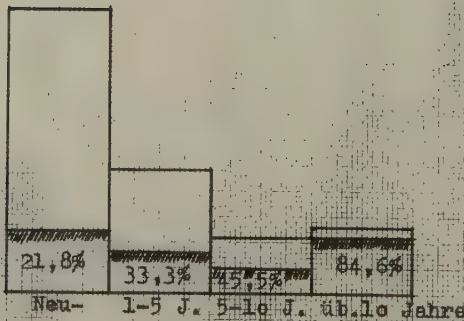


Abb.4: Dauer des Diabetes
schraffiert: Versager (mit prozentualen Anteil)

Literatur

1. Alvi, A.W., MacLean, J.P.: Long term therapy with Chlorpropamide. Ann.N.Y.Acad.Sci.74,3. 746-751. 1959.
2. Bartelheimer, H.: Letal verlaufende Encephalomyelitis post oder propter BZ 55-Therapie eines Diabetes? Arztl.Wschr. 283. 1957.
3. Blösch, J., Lenhardt, A.: Vorteile und Nachteile bei der Umstellung von Diabetikern von Rastinon auf Diabinese. Wien.med.Wschr.6.110. 101-105. 1960.
4. Blösch, J., Lenhardt, A.: Report of the antidiabetic effect of P 607 and on the treatment of more than 100 diabetics. Diabetes. 7. 1959 (Sonderdruck).
5. Bloedow, C.E.: The Use of Chlorpropamide as an Oral hypoglycemic Agent. J. Oklahoma St.Med.Ass.655-658. 1958.
6. Boller, R., Köck, E.: Zur oralen Diabetestherapie. Wien.med.Wschr.107. 351-355. 1957.
7. Brown, G., Zoidis, J., Spring, M.: Hepatic Damage during Chlorpropamide Therapy. J.am.med.Ass.170.17. 2085-88. 1959.
8. Büttner, H.: Äthanolunverträglichkeit beim Menschen nach Sulfonylharnstoffen. Dtsch.Arch.klin.Med. 207. 1. 1961.
9. Büttner, H.: Diskussionsbemerkung. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 64. 319-320. 1958.
10. Canessa, I., Valiente, S., Mella, I.: Clinical evaluation of Chlorpropamide in Diabetes mellitus. Ann.N.Y. Acad.Sci.74. 3. 752-770. 1959.
11. Cardonnet, L.J., Staffieri, J.J., Eberhardt, D.R., Tommasino, P.O., Berli, R.R., Muratorio, J.: Clinical study of the effects of Chlorpropamide on normal subjects and on diabetics. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 771-787. 1959.
12. Constam, G.R.: Über die Wirkungsweise und Indikationen des BZ 55 in der Behandlung des Diabetes mellitus. (Übers.) Méd.et hyg.Bruxelles. 14. 122. 1956.

13. Creutzfeld, W., Söling, H.D.: Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen. *Ergeb. inn. Med. Kinderheilk.* Springer 1960.
14. Creutzfeld, W.: Morphologische Befunde an der Leber von Diabetikern nach langfristiger Sulfonharnstoffbehandlung und an verschiedenen Organen nach Synthalin- und DBI-Vergiftung beim Tier. *III. Congr. intern. Diab. Vgg.* Düsseldorf 1958.
15. Daepfen, J.P., Hofstetter, J.R.; Curchod, B., Saudan, Y.: Traitement oral du diabète par un nouvel hypoglycémiant, le P 607 ou Diabinese. *Schweiz. med. Wschr.* 89. 817-819. 1959.
16. De Ritis, F., Ascione, A., Matano, F.: A clinical study on a new sulfonylurea compound, Chlorpropamide. *Panminerva med.* 1. 110-112. 1959.
17. De Salcedo, I., Borges, F.: Preliminary results in the treatment of diabetes mellitus with a new hypoglycemic drug: P 607. *III. Congr. intern. Diab. Vgg.* Düsseldorf 1958.
18. Dolger, H.: Experience with the tolbutamide treatment of five hundred cases of diabetes on an ambulatory basis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 71. 275-279. 1957.
19. Domanowsky, K., Limbach, W., Presser, W., Zapp, F.J.: Über die Nebenwirkungen der oralen Diabetestherapie mit besonderer Berücksichtigung eines Falles von schwerster allergischer Polyneuritis. *Med. Klin.* 459. 1958.
20. Downie, E., Bornstein, J., Bredahl, H.: Preliminary clinical and experimental studies with Chlorpropamide in Diabetes mellitus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 74. 3. 810-816. 1959.
21. Duncan, G.G.: Clinical experience with Chlorpropamide in the Treatment of Diabetes. *Diabetes* 8. 364-370. 1959.
22. Duncan, L.J.P., Baird, J.D., Dunlop, D.M.: A clinical trial of BZ 55. *Brit. med. J.* 433. 1956.
23. Egeli, E.S., Alp, H.: Über die Wirkung der Sulfonharnstoffverbindung BZ 55 auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Klin. Wschr.* 39. 8. 437-440. 1961.
24. Eger, W., Reincke, A.: Sulfonamid-Derivate als nekrotrope Leberschutzstoffe. *Arzneimittelforsch.* 9. 6. 1959.

25. v.Eickstedt, K.W.: Die Beeinflussung experimentell erzeugter Lebernekrosen durch blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffverbindungen. *Arzneimittelforsch.* 8. 454. 1958.
26. Esman, V., Lundbaek, K., Madsen, P.H.: Clinical and laboratory effects of Chlorpropamide, a new oral antidiabetic compound. *Acta med.scand.* 164. 73-79. 1959.
27. Forsham, P.H., Magid, G.J., Dorosin, D.E.: A clinical comparison of Chlorpropamide and Tolbutamide. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 74. 3. 672-682. 1959.
28. Frank, E., Nothmann, M., Wagner, A.: Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und den diabetischen Organismus. *Klin.Wschr.* 2100-2107. 1926.
29. Frank, E.: Über die experimentelle und klinische Wirkung des Synthalin B. *Klin.Wschr.* 1996-2000. 1928.
30. Frank, E.: Die Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus. *Dtsch.med.Wschr.* 49/50. 1926.
31. Franke, H., Fuchs, J.: Ein neues antidiabetisches Prinzip. *Dtsch.med.Wschr.* 1449-1452. 1955.
32. Gerauer, A.: On the Treatment of Diabetes mellitus with Compound P 607 - A Chlorpropamide. *Chemotherapy* I. 44-53. 1960.
33. Gerstenberg, E., Hasselblatt, A., Schmidt, G.: Wirkung hoher Dosen des oralen Antidiabetikums D 860 (Artosin, Rastinon) auf neuromotorische Funktionen besonders des Rückenmarks. *Arch.exp.Path.Pharmakol.* 231. 407. 1957.
34. Ghanem, M.H., Mikhail, M.N.: Responsiveness to oral hypoglycemic agents. *Lancet.* 1956 I. 514.
35. Grant, A.P., Boyd, M.W.J.: A clinical study of Chlorpropamide in diabetics. *Irish J.med.Sci.* 516-525. 1959.
36. Granville-Grossman, K.L., Crawford, S., Crowley, M.F., Bloom, A.: Further Experience with Oral Therapy in Diabetes. *Brit.med.J.* II. 841-847. 1959.
37. Greenhouse, B.: Clinical experience with Chlorpropamide. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 74. 3. 643-655. 1959.

38. Haller, H., Strauzenberg, S.E.: Perorale Diabetestherapie. Thieme Leipzig. 1959.
39. Hamwi, G.J., Skillman, Th.G., Kruger, F.A., Freedy, L.R.: The Effects of Chlorpropamide on endocrine function in patients with diabetes mellitus and its effects in other endocrine disorders. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 1003-1011. 1959.
40. Heinsen, H.A.: Klinische Erfahrungen mit P 607, einem neuen peroralen Antidiabetikum. III.Congr. intern.Diab.Vgg. Düsseldorf 1958.
41. Heinsen, H.A.: Clinical experiences with Chlorpropamide with special reference to comparison with previous experience with Carbutamide and Tolbutamide (Übers.). Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 709-716. 1959.
42. Heinsen, H.A.: Nebenerscheinungen bei der Tablettenbehandlung der Zuckerkrankheit. Diabetiker. 175-176. 1958.
43. Heinsen, H.A., Dehn, G.u.H.Hagen: Klinische Untersuchungen an Zuckerkranken mit P 607 (Chlorpropamid), einem neuen peroralen Antidiabeticum. Med.Klin. 1958, 1685.
44. Henning, N., Kinzlmeier, H., Zeitler, G., Neugebauer, I., Koutsouris, G.: Über die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf die Azidität und Motilität des Magens. Gastroenterologia, Basel. 87. 65. 1957.
45. Hesse, E., Taubmann, G.: Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel. Arch.exp.Path.Pharmakol. 142. 290. 1929.
46. Hofstetter, J.R., Jacottet, H.: Traitement oral du diabète par un nouvel hypoglycémiant: le P 607. Schweiz.med.Wschr. 89. 134-135. 1959.
47. v.Holt, C.: Über die Wirkung von N-sulfonilyl-N-n-butyl-carbamid auf den Kohlehydratstoffwechsel. Naturwissenschaften 43. 162. 1956.
48. Ho Yuen: The problem of Diabetes in the Singapore population and the impact of oral antidiabetics on its management. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 918-930. 1959.
49. Internationales Biguanid-Symposium (12./13.5.1960 Aachen). Hrg.Bertram, F.u.Michael, G.Thieme Stuttgart. 1960.

50. Jackson, D., Oakley, W.: Chlorpropamide in the treatment of diabetes mellitus. *Lancet* 752-754. 1959.
51. Janbon, M., Chaptal, J., Vedel, A., Schaap, J.: Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamido-thiodiazol (le VK 54 ou 2254 RP). *Commun. Soc. Sci. méd. biol. Montpellier* 222-250. *Montpellier méd.* 1942.
52. Knick, B.: Ein neues, extrem niedrig dosierbares Sulfonylharnstoffderivat (Chlorpropamid) zur oralen Diabetestherapie. *III. Congr. intern. Diab. Vgg. Düsseldorf* 1958.
53. Kracht, J.: Experimentelle Morphologie des Inselorgans unter BZ 55, D 860 und IPTD. *III. Congr. intern. Diab. Vgg. Düsseldorf* 1958.
54. Landabure, P. B., Delbue, C., Alvarinas, C., Serantes, N., Camerini Dávalos, R., Waisman, G., Cabarro, A., Dussel, E., Cicchitti, F., Lored, A.: Sulfonylurea drugs in the Treatment of Diabetes mellitus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 74. 3. 794-809. 1959.
55. Lass, A.: Gefahren der oralen Diabetestherapie während der Schwangerschaft. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 18. 1167-1171. 1958.
56. Loubatières, A.: Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiant du p-Amino-benzène sulfamido thiodiazol (2254 RP). *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 138. 766-767. 1944.
57. Loubatières, A.: Etude expérimentale chez le chien des accidents nerveux irréversibles consécutifs à l'hypoglycémie prolongée provoquée par le sulfa-isopropyl-thiodiazol. *43e Congr. méd.-alién. neurol. de France. Montpellier* 1942. 415.
58. Loubatières, A.: Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiant. Contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien. *Thèse Doctorat Sci. natur. Montpellier* 1946. No. 86. *Edit. Causse, Graille et Castelnan* 1956.
59. Loubatières, A.: Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiant. *Arch. int. Physiol.* 54. 174-177. 1946.
60. Loubatières, A.: Utilisation de substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré. *Thérapie* 10. 907-926. 1955.

61. Mark, R.A.: Vergleichende therapeutische Beurteilung peroraler Antidiabetica. III. Congr. intern. Diab. Vgg. Düsseldorf 1958.
62. McLamore, W.M., Pian, S.Y., Fanelli, G.M., Laubach, G.D.: Hypoglycemic Sulfonylureas. Effect of Structure on Activity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74. 443-448. 1959.
63. Mehnert, H., Krall, L.P.: Möglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit Biguanidderivaten. Dtsch. med. Wschr. 85. 15. 577-584. 1960.
64. Mellinghoff, C.H.: Orale Diabetestherapie. Med. Klin. 51. 1497-1502. 1956.
65. Milani, G., Padovan, D.: Osservazioni cliniche su di un nuovo preparato ipoglicemizzante: la clorpropamide. Minerva med. 50. 2580-2583. 1959.
66. Miller, M., Craig, J.W.: The use of Tolbutamide in the management of various types of diabetes mellitus and studies of possible mechanisms of its actions. Metabolism 5. 868-875. 1956.
67. Mirsky, I.A.: The role of insulinase and insulinase-inhibitors. Metabolism 5. 138-143. 1956.
68. Palmas, S.: Confronto fra sensibilità alla Clorpropamide e ad altri ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito. Minerva med. 50. 2570-2572. 1959.
69. Palmas, S.: Azione della Clorpropamide in 110 casi di diabete mellito e confronto con altri ipoglicemizzanti. Minerva med. 50. 2563-2569. 1959.
70. Pomeranze, J., Fujiy, H., Mouratoff, G.T.: Clinical report of a new hypoglycemic drug. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 95. 345-347. 1957.
71. Pröscher, H.: Anwendung der Sulfonylharnstoffe in der Behandlung chirurgischer Komplikationen beim Diabetes mellitus. Berlin. VEB. Verlag Volk und Gesundheit 1959.
72. Ridell, M.J., Wang, I., Murray, I.: Chlorpropamide-A New Hypoglycemic Agent. Lancet 1958. II. 553-554.
73. Root, M.A.: Pharmacology of N-(p-Chlorophenyl-sulfonyl)-N-n-propylurea (Chlorpropamide). 18th Annu. Meeting amer. Diabetes Ass. June 1958. 22. San Francisco.

74. Ruiz, C.L., Silva, L., Libenson, L.: Contribución al estudio sobre la composición química de la insulina. Estudio de algunos cuerpos sintéticos sulfurados con acción hipoglucemiante. Rev.Soc.argent. Biol. 6. 134-141. 1930.
75. Salgado, E.D., Kaiser, J.A., Fanelli, G.M., Jaeger, D.A., P'an, S.Y.: Biological Studies with an Orally Active Hypoglycemic Sulfonyleurea. 40th Annu. Meeting Endocr. Soc., San Francisco 1958. 17-19.
76. Sass, M.D., Handelsman, M.B.: In vivo effects of Insulin and Chlorpropamide on certain liver enzymes in rats. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 482-489. 1959.
77. Savagnone, L.: Sulfonamidi e ricambio idrocarbonato influenza della somministrazione di sulfonamidi sul tasso glicemico in condizioni normali e patologiche. Settim.med. 29. 1005. 1941.
78. Schricker, K.Th.: Ergebnisse der peroralen Therapie des Diabetes mellitus. Med.Klin. 53. 2. 57-59. 1958.
79. Schricker, K.Th.: Erfahrungen mit Biguaniden unter Berücksichtigung der Magenverträglichkeit. Intern. Biguanid-Symp. Aachen 1960. (Hrg. Bertram u. Michael).
80. Schricker, K.Th.: Klinische Erfahrungen mit dem peroralen Antidiabeticum "Diabinese". IV.Int.Diab.Kongr. Genf 1961.
81. Shlevin, E.L., Zarowitz, H., Weisenfeld, S., Goldner, M.G.: Clinical Experiments with Chlorpropamide in Management of Diabetes mellitus. Metabolism 9. 570-579. 1960.
82. Signorelli, S.: Tolerance for Alcohol in Patients on Chlorpropamide. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 900-903. 1959.
83. Sison, A.B.M., Florentin, A.A., Germar, H.J.: The treatment of Diabetes mellitus in areas of nutritional deficiency. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74. 3. 904-917. 1959.
84. Slotta, K.H., Tschesche, R.: Über Biguanide. II. Die blut-zuckersenkende Wirkung der Biguanide. Ber.dtsch. chem.Ges. 62 B. 1398-1409. 1929.

85. Smith, A.J., Dube, A.H.: Chlorpropamide therapy in diabetic patients. N.Y.St.J.Med.Vol. 58. 22. 1958.
86. Steigerwaldt, F.: Die orale Diabetes-Therapie. Internist 1. 7. 309. 1960.
87. Stewart, R.S., Piazza, E.U., Hyman, H., Hurwitz, D.: Chlorpropamide therapy of Diabetes. New Engl.J.Med. 261. 427. 1959.
88. Stich, W., Marx, R., Ehrhardt, M.: Hämatologie des Diabetes mellitus und Rastinontherapie. Dtsch.med.Wschr. 1533-1537. 1957.
89. Stötter, G., Creutzfeld, W.: Die Harnzuckerausscheidung unter Cortison bzw. Prednison und D 860. Dtsch.med.Wschr. 835-837. 1956.
90. Stratmann, F.W.: Vor- und Nachteile der Kombinationsbehandlung des Diabetes mit Insulin und Sulfonylharnstoff. III.Congr.intern.Diab.Vgg. Düsseldorf 1958.
91. Sugar, S.J.N., Thomas, L.J., Eugenio, T.M.: Chlorpropamide in the Management of Diabetes. Arch.intern.Med. 104. 360-364. 1959.
92. Sugar, S.J.N., Thomas, L.J., Tatlier, S.: Management of Diabetes mellitus with Chlorpropamide. Preliminary Report. Med.Ann.Distr.Columb. Vol.XXVII. 9. 1958.
93. Sugar, S.J.N., Thomas, L.J., Tatlier, S.: Use of Chlorpropamide in usual diabetic patients and in primary and secondary Tolbutamide failures. Ann.N.Y. Acad.Sci. 74. 3. 625-631. 1959.
94. Tropeano, L., Nunnari, A., Di Stefano, S., Belfiore, F.: Azione inibente della clorpropamide su alcuni sistemi enzimatici: transaminasi, succinodeidraasi, arginasi. Minerva med. 50. 2502-2506. 1959.
95. Ungar, G., Freedman, L., Shapiro, S.L.: Pharmacological studies of a new hypoglycemic drug. Proc.Soc. exp.Biol. 95. 190. 1957.
96. Walker, J.: A clinical evaluation on the use of Chlorpropamide in diabetes. III.Congr.intern.Diab. Vgg. Düsseldorf 1958.

97. Watanabe, C.K.: Studies on the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. I. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. J.biol.Chem. 33. 253. 1918.
98. Williams, R.H., Tanner, D.C., Odell, W.D.: Hypoglycemic action of phenethyl-, amyl- and isoamylidiguanide. Diabetes 7. 87. 1958.
99. Williams, R.H., Pollen, R.H., Tanner, D.C., Barnes, R.H.: Oral Antidiabetic Therapy. Ann.intern.Med. 51. 6. 1121-1133. 1959.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g
für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. K. Th.
S c h r i c k e r für seine Anregungen und Hilfe.

Lebenslauf:

Anna Flügel, geb. Kuzmová, geboren am 27.6.1933 in Martin (Tschechoslowakei).

Nach Absolvierung der Grundschule und des Gymnasiums legte ich im Jahre 1951 in Martin die Reifeprüfung ab. Danach 1 Jahr Arbeit als Laborantin. Im Wintersemester 1953 Immatrikulation in der Medizinischen Fakultät an der Universität Bratislava (Preßburg). 1956 Übersiedlung in die Bundesrepublik. Studium der Medizin an der Universität Erlangen vom Sommersemester 1957 bis Wintersemester 1959/60. Ärztliche Prüfung in Erlangen im Juli 1960. Seitdem Tätigkeit als Medizinalassistentin in verschiedenen Erlanger Kliniken, zur Zeit Universitäts-Frauenklinik.

Photodruck von 

Anton Meier & Co.

Erlangen - Hauptstraße 47 - Ruf 3144

